© П.В. Балахнин и др., 2016
ББК: 55.694.135-36
УДК: 616.36-006.6

ПРИРОДА И ПЕРФУЗИОННАЯ ДИНАМИКА ПЕРИТУМОРАЛЬНОГО КОЛЬЦЕВОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ МЕЛКИХ (5-9 ММ) И ОЧЕНЬ МЕЛКИХ (<5 ММ) ГИПОВАСКУЛЯРНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ПЕЧЕНИ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ДИНАМИЧЕСКОЙ КТ-АРТЕРИОГЕПАТИКОГРАФИИ

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, Е.Г. Шачинов, М.Ю. Цикоридзе, А.В. Поздняков, Д.Е. Мацко, В.М. Моисеенко

NATURE AND PERFUSION DYNAMICS OF PERITUMORAL RING ENHANCEMENT OF SMALL (5-9 MM) AND VERY SMALL (<5 MM) HYPOVASCULAR LIVER METASTASES: DYNAMIC CT DURING HEPATIC ARTERIOGRAPHY DATA ANALYSIS

П.В. Балахнин
Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела, заведующий ОРХМДиЛ, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А. E-mail: balahnin_p@mail.ru.

А.С. Шмелев
Врач-хирург, ОРХМДиЛ, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.

Е.Г. Шачинов
Врач-хирург ОРХМДиЛ, научный сотрудник научного отдела, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.

М.Ю. Цикоридзе
Кандидат медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.

А.В. Поздняков
Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.

Д.Е. Мацко
Доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.

В.М. Моисеенко
Доктор медицинских наук, профессор,
директор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.

P.V. Balakhnin
Candidate of Medicine, Senior Researcher,
Head of Department of Interventional radiology,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68 A, lit. A.
E-mail: balahnin_p@mail.ru

A.S. Shmelev
Surgeon of Department of Interventional radiology,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68 A, lit. A.

E.G. Shachinov
Surgeon of Department of Interventional radiology, Researcher,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68 A, lit. A.

M.J. Tsikoridze
Candidate of Medicine,
Head of Department of Abdominal oncology,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68 A, lit. A.

A.V. Pozdnyakov
Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department of Diagnostic imaging,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68 A, lit. A.

D.E. Matsko
Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director of Science,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68 A, lit. A.

V.M. Moiseyenko
Doctor of Medicine, Professor, Director,
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochniji, Leningradskaya ul., 68 A, lit. A.

Цель. Изучить природу и перфузионную динамику перитуморального кольцевого контрастирования (ПКК) мелких (5–9 мм) и очень мелких (<5 мм) гиповаскулярных метастазов в печени при длительном введении контрастного препарата в печеночную артерию с помощью динамической КТ-артериогепатикографии.

Материал и методы. Динамическую КТ-артериогепатикографию продолжительностью 40 сек на одной задержке дыхания выполнили 10 пациентам с метастазами колоректального рака (n=4), рака поджелудочной железы (n=1), рака легкого (n=1), рака предстательной (n=1) и молочной (n=2) железы, а также GIST (n=1) в печени. Продолжительность введения контрастного препарата в печеночную артерию со скоростью 2 мл/сек была 40 сек (n=2), 35 сек (n=2), 30 сек (n=4) и 25 сек (n=2).

Результаты. Все мелкие и очень мелкие метастазы вне зависимости от их морфологической принадлежности имели ПКК. При длительном введении контрастного препарата рентгеновская плотность ПКК постепенно увеличивалась и в конечном итоге всегда была значительно выше рентгеновской плотности паренхимы печени и, в особенности, рентгеновской плотности опухолевой ткани. Динамика контрастирования зоны ПКК всегда имела четкую корреляцию с динамикой контрастирования опухолевой ткани, то есть являлась ее производной функцией. Васкуляризация метастазов, показатели внутриопухолевой перфузии и, как следствие, выраженность ПКК, находились в прямой зависимости от диаметра опухолевых узлов. Поэтому ПКК мелких и, в особенности, очень мелких метастазов «появлялось» значительно позже и было значительно менее выражено, чем ПКК средних (10–19 мм) и крупных (20–29 мм) метастазов, располагающихся в пределах одной и той же печени.

Заключение. ПКК мелких и очень мелких гиповаскулярных метастазов в печени возникает вследствие накопления контрастного препарата в зоне перитуморального венозного застоя, обусловленного нерегулируемым ретроградным сбросом крови, оттекающей от метастазов, в окружающие синусоиды и портальные венулы здоровой паренхимы печени с одной стороны, и компрессией дренирующих печеночных венул опухолью с другой.

Ключевые слова: *перитуморальное кольцевое контрастирование, кровоснабжение метастазов в печени, диагностика метастазов в печени, динамическая компьютерная томография, КТ-артериогепатикография.*

Aim. To study the nature and perfusion dynamics of peritumoral ring enhancement (PRE) of small (5–9 mm) and very small (<5 mm) hypovascular liver metastases during prolonged contrast materials injection into the hepatic artery with dynamic CT during hepatic arteriography.

Material and methods. Dynamic CT during hepatic arteriography was performed in 10 patients with histologically proven colorectal (n=4), pancreatic (n=1), lung (n=1), prostate (n=1) and breast (n=2) cancer liver metastases and GIST (n=1) liver metastases during 40 sec on one breath-hold. Duration of contrast materials injection into the hepatic artery was 40 sec (n=2), 35 sec (n=2), 30 sec (n=4) and 25 sec (n=2) with rate 2 ml/sec.

Results. All small and very small metastases regardless of their morphological affiliation had a PRE. During prolonged contrast materials injection density of PRE gradually increased and eventually has always been much higher than density of the liver parenchyma, and, especially, than density of tumor tissue. Dynamic of contrasting of PRE zone has always been a clear correlation with the dynamics of contrasting of the tumor tissue, i.e. it was a derivative from her function. Vascularization of metastases, intratumoral perfusion parameters and, consequently, the intensity of the PRE, were directly dependent on the tumor diameter. Therefore, PRE of small and particularly, very small metastases «appeared» considerably later and it was significantly less pronounced, compared with PRE of metastases medium (10–19 mm) and large (20–29 mm) diameter, situated in the same liver.

Conclusion. PRE of small and very small hypovascular liver metastases occurs due to the accumulation of contrast materials in the peritumoral area of venous stasis, caused by uncontrolled retrograde discharge of blood, flowing from the metastases to the surrounding sinusoids and portal venules of healthy liver parenchyma, on the one hand, and compression of draining hepatic venules by the tumor, on the other hand.

Keywords: *peritumoral ring enhancement, blood supply of liver metastases, detection of liver metastases, dynamic CT, CT during hepatic arteriography.*

Введение

Хирургическое лечение является единственным эффективным методом терапии пациентов с метастазами колоректального рака в печени (МКРРП), позволяющим добиться 38% 5-летней и 26% 10-летней выживаемости [1]. Однако в течение первых двух лет после операции у 60–70% больных возникает внутрипеченочный рецидив заболевания. При этом главной причиной рецидива является рост не выявленных и не удаленных во время первого вмешательства метастазов (оккультные метастазы) [2]. В связи с этим, точная диагностика числа, локализации и размеров метастазов в печени является критически важной для улучшения выживаемости пациентов [3]. Известно, что при тщательном гистологическом исследовании резецированной части печени только 70% обнаруживаемых в ней МКРРП имеют диаметр 10 мм и более, в то время как на долю мелких (5–9 мм) и очень мелких (<5 мм) метастазов приходится 22% и 8%, соответственно [3]. В то же время современные методы диагностики способны выявлять не более половины метастазов в печени диаметром менее 10 мм (чувствительность МСКТ – 47%, МРТ – 60%) в связи с чем общая чувствительность МСКТ для предоперационной диагностики МКРРП не превышает 74%, МРТ – 80%, ПЭТ – 81%, ПЭТ-КТ – 66% [4, 5]. Связано это главным образом с двойным кровоснабжением печени (90% из воротной вены и только 10% из печеночной артерии), в то время как внутрипеченочные метастазы кровоснабжаются исключительно из артериального русла [6, 7].

В связи с двойным кровоснабжением печени, селективное контрастирование воротной вены, или МСКТ-артериопортография (МСКТ-АП) остается наиболее чувствительным (94%) методом предоперационной диагностики внутрипеченочных метастазов колоректального рака и рака поджелудочной железы [8–10]. Однако существенными недостатками МСКТ-АП являются большое число ложно-положительных результатов (более 20%), обусловленных невозможностью проведения дифференциальной диагностики между метастазами, гемангиомами и кистами, а также ложно-отрицательные результаты, связанные с дефектами портальной перфузии (в них очаговые образования не определяются). Все это является причиной того, что специфичность методики, к сожалению, не превышает 83% [10].

В связи с этим актуальным остается поиск новых технологий селективного внутрипеченочного контрастирования, направленных на улучшение топической и дифференциальной диагностики гиповаскулярных метастазов в печени диаметром менее 10 мм. Практически все проведенные ранее исследования свидетельствуют о низкой самостоятельной диагностической роли внутриартериального контрастирования (МСКТ-артериогепатикографии, МСКТ-АГ) для диагностики гиповаскулярных метастазов, поэтому в настоящее время данный метод используется только в небольшом числе учреждений и только как дополнение к МСКТ-АП [10, 11]. Тем не менее, нами было опубликовано исследование, показавшее высокую чувствительность и специфичность внутриартериального контрастирования (плоскодетек-

торной компьютерно-томографической артериогепатикографии, ПДКТ-АГ) как самостоятельного метода диагностики МКРРП (39% выявленных метастазов были диаметром менее 10 мм) [12]. Это стало возможным с помощью очень длительного введения контрастного препарата в печеночную артерию и начале сканирования только через несколько секунд после окончания инъекции контрастного средства [13]. Суть предложенной нами методики, получившей рабочее название «ПДКТ (МСКТ) в капиллярную фазу инфузионной артериогепатикографии», заключалась в том, что она была направлена не на визуализацию самих мелких метастазов, а на выявление окружающей их зоны перитуморального кольцевого контрастирования (ПКК) [14, 15]. Однако механизм появления ПКК и причины значительного улучшения его визуализации у мелких и очень мелких метастазов при длительном внутриартериальном контрастировании остались не изученными.

ПКК является известным феноменом, часто наблюдаемым у крупных (≥ 20 мм) гиповаскулярных метастазов в печени при МРТ и МСКТ на фоне внутривенного контрастирования, а также при проведении МСКТ-АГ [16–20]. Известно, что ПКК обусловлено исключительно артериальным притоком, однако, механизм его появления остается не до конца понятным. Опубликовано только одно исследование, посвященное изучению динамики контрастирования зоны ПКК у пациентов с МКРРП (средний размер метастазов 32 мм), выполненное с помощью динамической КТ-артериогепатикографии (ДКТ-АГ) на фоне 10-секундного введения контрастного препарата [21]. Пытаясь понять причины и механизмы появления ПКК, авторы пришли к оригинальному выводу, что у «гиперваскулярных» МКРРП ПКК обусловлено дренированием венозной крови, оттекающей от опухоли, в синусоиды здоровой паренхимы печени (позднее появление ПКК – более чем через 10 сек от начала введения контраста). В то же время, по мнению авторов, у «гиповаскулярных» МКРРП механизм появления ПКК принципиально другой и связан с артериализацией портального кровотока в перитуморальной паренхиме печени в связи с компрессией ветвей воротной вены опухолью (раннее появление ПКК – менее чем через 10 сек от начала введения контрастного препарата) [21].

В то же время ранее этой же группой авторов было убедительно доказано, что ПКК узлов гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) обусловлено исключительно дренированием крови, оттекающей от ГЦР, в окружающие синусоиды здоровой паренхимы печени [22–26]. На основании этого была разработана методика визуализации ПКК путем внутриартериального контрастирования, значительно улучшившая дифференциальную диагностику узлов ГЦР диаметром 10 мм и более [27–30]. Однако авторы пришли к выводу, что узлы ГЦР диаметром менее 10 мм все-таки не имеют ПКК или его визуализация с использованием современных технологий контрастирования в настоящее время невозможна [27–30].

Большинство специалистов, занимающихся вопросами лучевой диагностики метастатического поражения печени, также сходятся во мнении о том, что ПКК характерно только для крупных (≥ 20 мм) гиповаскулярных метастазов. При этом феномен ПКК принято объяснять именно «артериализацией портального кровотока», возникающей вследствие сдавления растущим метастазом мелких веточек воротной вены. В связи с этим считается, что у гиповаскулярных метастазов диаметром менее 10 мм ПКК вообще отсутствует и что визуализация его практически невозможна [16–20].

Тем не менее, путем прижизненной микроскопии рядом исследователей было установлено, что зона, соответствующая ПКК, начинает формироваться непосредственно при переходе микрометастазов с портального на артериальный тип кровоснабжения, то есть когда диаметр метастаза увеличивается с 0,5 мм до 1 мм [31–34]. Было также показано, что все МКРРП диаметром более 2 мм всегда имеют исключительно артериальный тип кровоснабжения и всегда имеют зону (шириной 0,3–0,6 мм) соответствующую ПКК [31]. При этом все исследователи, изучавшие микроциркуляцию метастазов, говорят о том, что в зоне ПКК отсутствует сдавленная паренхима печени, а сама эта зона представлена только расширенными печеночными синусоидами [31–34]. Однако и у патофизиологов до сих пор существуют разные точки зрения на причины возникновения зоны, соответствующей ПКК. Ряд авторов объясняют зону ПКК развитием «капилляризированных синусоидов», непосредственно являющихся источником артериального кровоснабжения метастазов (то есть кровотоком из печени в метастаз) [31, 32], в то время как другие связывают ее с дренированием оттекающей от опухоли венозной крови в прилежащие синусоиды, вследствие чего они и расширяются (то есть кровотоком из метастаза в печень) [33, 34].

Цель исследования – изучить природу и перфузионную динамику ПКК мелких (5–9 мм) и очень мелких (<5 мм) гиповаскулярных метастазов в печени при длительном введении контрастного препарата в печеночную артерию с помощью ДКТ-АГ.

Материал и методы

За период 2012–2013 гг. трехфазную МСКТ-АГ (в артериальную, капиллярную и позднюю венозную фазы инфузионной артериогепатикографии) выполнили у 32 пациентов с первичными и метастатическими опухолями печени по методике описанной ранее [14, 15]. У всех пациентов перед проведением исследования было получено добровольное информированное согласие. Показаниями к исследованию были предоперационная оценка распространенности опухолевого процесса в печени (n=25) и/или дифференциальная диагностика мелких очаговых образований печени (n=7). Для этого пунктировали правую бедренную артерию по Сельдингеру и выполняли цифровую субтракционную ангиографию печени на ангиографической установке Artis Zee Floor (Siemens, Германия) по стандартной методике. После этого катетеризировали общую печеночную артерию, катетер фиксировали к коже и перевозили пациента в кабинет МСКТ. Артериальный катетер подключали к автоматическому шприцу-инжектору Medrad (Bayer, Германия) и выполняли трехфазную МСКТ-АГ на спиральном компьютерном томографе SOMATOM Definition

AS +128 (Siemens, Германия) с толщиной срезов 0,6 мм и временем сканирования от 4,5 до 6,2 (в среднем – 5,2) с. Для этого в артериальный катетер вводили 50 мл неразведенного контрастного препарата Ультравист-370 (Bayer, Германия) со скоростью 2 мл/сек (продолжительность введения 25 сек) и выполняли сканирование на 10-ой сек от начала введения контрастного препарата (артериальная фаза), 30-ой сек (то есть через 5 сек после окончания контрастирования – капиллярная фаза инфузионной артериогепатикографии) и 50-ой сек (через 25 сек после окончания контрастирования – поздняя венозная фаза инфузионной артериогепатикографии).

Для изучения природы и динамики контрастирования ПКК из этой группы были отобраны 10 человек, у которых через 30 мин после выполнения трехфазной МСКТ-АГ выполнили ДКТ-АГ с длительным введением контрастного препарата в печеночную артерию. Критериями отбора пациентов было наличие в печени морфологически верифицированных гиповаскулярных метастазов опухолей различных первичных локализаций: колоректальный рак (n=4), рак поджелудочной железы (n=1), легкого (n=1), молочной железы (n=2), предстательной железы (n=1), гастроинтестинальная стромальная опухоль (n=1). При этом метастазы располагались в печени таким образом, чтобы при однократном динамическом сканировании можно было получить изображение как метастазов диаметром 10 мм и более, так и метастазов диаметром менее 10 мм.

ДКТ-АГ выполняли в течение 40 сек на одной задержке дыхания с использованием программного пакета Body VPCT shot (частота сбора информации – один массив данных в 1 сек) и получением 40 массивов данных (n=8). Если целевые метастазы располагались на большом расстоянии друг от друга по оси Z (n=2), производили сканирование с использованием протокола Body VPCT long (частота сбора информации – один массив данных в 1,48 сек) и получением 27 массивов данных. С первой секунды сканирования в печеночную артерию вводили неразведенный контрастный препарата Ультравист-370 (Bayer, Германия) со скоростью 2 мл/сек. Продолжительность введения контрастного препарата была различной и зависела от задач исследования в каждом конкретном случае. Для оценки динамики накопления контрастного препарата введение осуществляли в течение 40 сек (n=2), для оценки динамики выведения контрастного препарата введение производили в течение 25 сек (n=2), а для оценки обеих составляющих контрастный препарат вводили в течение 30 сек (n=4) или 35 сек (n=2).

Полученные массивы данных анализировали на рабочей станции Syngo Workplace (SyngoXWP VB15D) с использованием программного пакета InSpace (Siemens, Германия). Для этого у каждого пациента в каждом из 40 (или 27) массивов данных в режиме MPR выполняли замеры плотностей тканей, соответствующих паренхиме печени, опухоли и области ПКК. Замеры опухолевой ткани и зоны ПКК выполняли у каждого метастаза, попавшего в область сканирования, а все исследуемые метастазы разделили на группы очень мелких (<5 мм), мелких (5–9 мм), средних (10–19 мм) и крупных (20–29 мм), согласно принятой классификации [3]. После этого для каждого пациента с использованием программного пакета Microsoft Excel строили и анализировали 40-секундные кривые «время–контрастность тканей» для каждой замеряемой области. Для каждого метастаза вычисляли и строили 40-секундные кривые «время–разность контрастности тканей» по трем показателям (опухоль-паренхима, ПКК-опухоль и ПКК-паренхима). При анализе полученных данных, пытались определить основные закономерности динамики контрастирования паренхимы, метастазов и зоны ПКК. Исследовали различия и обуславливающие их закономерности в динамике контрастирования метастазов различного диаметра.

Результаты

Динамика контрастирования сосудов печени

Типичная динамика контрастирования печеночных артерий и печеночных вен при 40-секундном введении контрастного препарата в общую печеночную артерию представлена на рис. 1А. Во всех случаях внутриартериального контрастирования отмечалось раннее (на 1–2 сек от начала введения контрастного препарата) и быстрое контрастирование печеночной артерии с выходом на плато насыщения на 7–8 сек. При этом контрастирование печеночной вены начиналось только на 16–17 сек, после чего описывающая ее кривая всегда имела вид восходящей прямой без тенденции к переходу на плато насыщения (рис. 1А).

Типичная динамика выведения контрастного препарата из печеночных артерий и печеночных вен при 25-секундном введении контрастного препарата в общую печеночную артерию представлена на рис. 2А. В обоих случаях через 2–3 сек после окончания введения контрастного препарата отмечалось очень быстрое его вымывание из печеночной артерии со снижением ее рентгеновской плотности до определенного плато к 34–35 сек, что объяснялось возвратом контрастного препарата в артерии печени из системного кровотока (рис. 2А). При этом снижение рентгеновской плотности печеночной вены начиналось значительно позже (на 33–34 сек), а описывающий ее график имел вид пологой кривой без тенденции к переходу на плато насыщения в заданном временном интервале, что свидетельствовало о продолжающемся поступлении контрастного препарата в систему печеночной вены из паренхимы печени (рис. 2А).

Динамика контрастирования паренхимы печени и опухолевой ткани

При анализе кривых время-контрастность тканей были установлены следующие закономерности. Паренхима печени, опухолевая ткань и зона, соответствующая ПКК, начинали контрастироваться практически одновременно (как правило, на 3–5 сек), однако, всегда имели принципиально разную дальнейшую динамику контрастирования (рис. 1Б, рис. 2Б). Динамика контрастирования паренхимы печени в пределах 40-секундного введения контрастного препарата всегда соответствовала линейной функции, то есть имела вид восходящей прямой с тем или иным углом наклона.

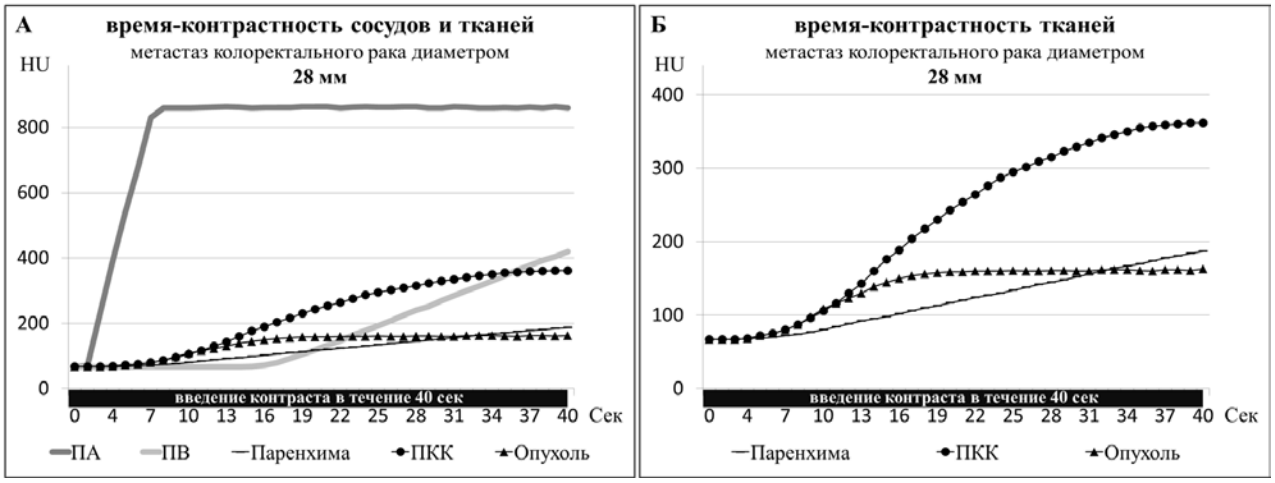


Рис. 1. *Графический анализ данных ДКТ-АГ №1 («гиперваскулярный» МКРРП диаметром 28 мм, введение контрастного препарата в течение 40 сек). А) Типичное соотношение кривых время–контрастность для печеночных артерий (ПА) и печеночных вен (ПВ) в сравнении с паренхимой печени, опухолью и зоной ПКК. Б) Типичное соотношение кривых время-контрастность для крупного «гиперваскулярного» МКРРП, окружающей его зоны ПКК и паренхимы.*

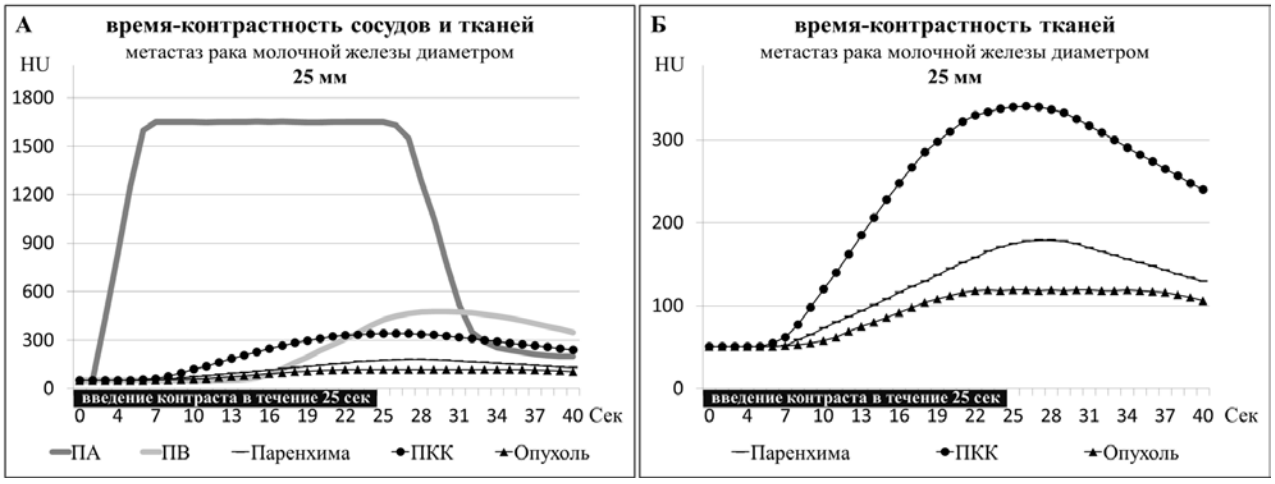


Рис. 2. *Графический анализ данных ДКТ-АГ №2 («истинно гиповаскулярный» метастаз рака молочной железы диаметром 25 мм, введение контрастного препарата в течение 25 сек). А) Типичное соотношение кривых время-контрастность для ПА и ПВ в сравнении с паренхимой печени, опухолью и зоной ПКК. Б) Типичное соотношение кривых время-контрастность для крупного «истинно гиповаскулярного» метастаза, окружающей его зоны ПКК и паренхимы.*

Иными словами, при 40-секундном контрастировании не отмечалось даже тенденции к переходу паренхимы печени в плато насыщения. В то же время, опухолевая ткань всегда достигала плато насыщения с переходом линейной функции, описывающей восходящую прямую, сначала в нелинейную функцию, а затем снова в линейную, соответствующую горизонтальной прямой, наблюдаемой вплоть до момента окончания контрастирования (рис. 1Б). Чем более «васкуляризированными» были метастазы в зависимости от их морфологической принадлежности, тем быстрее они достигали плато насыщения и тем большей была их рентгеновская плотность на этом плато. Васкуляризация (рентгеновская плотность) метастазов одной морфологической принадлежности в пределах одной печени находилась в прямой зависимости от размеров этих метастазов. То есть чем большего диаметра метастаз мы наблюдали, тем большей была его рентгеновская плотность на плато насыщения по сравнению с метастазами меньшего диаметра (рис. 3, рис. 4А vs 4Б). Это свидетельствовало о том, что по мере роста метастазов в печени происходит существенное увеличение их васкуляризации, связанное, по всей видимости, с процессами неоангиогенеза. При этом сохранялся и предыдущий принцип, заключающийся в том, что чем более васкуляризированным (и более крупным) был метастаз, тем быстрее наступало плато его насыщения по сравнению с метастазами меньшего диаметра, расположенными в той же печени (рис. 5, рис. 6А vs 6Б). Из данного факта вытекает то, что по мере роста метастазов в печени происходит не только увеличение их васкуляризации, но и значительное увеличение таких перфузионных показателей как скорость кровотока и объем кровотока. В соответствии с этим, чем меньшего диаметра был метастаз, тем больше времени требовалось для достижения им плато насыщения и тем ниже была рентгеновская плотность метастаза на этом плато.

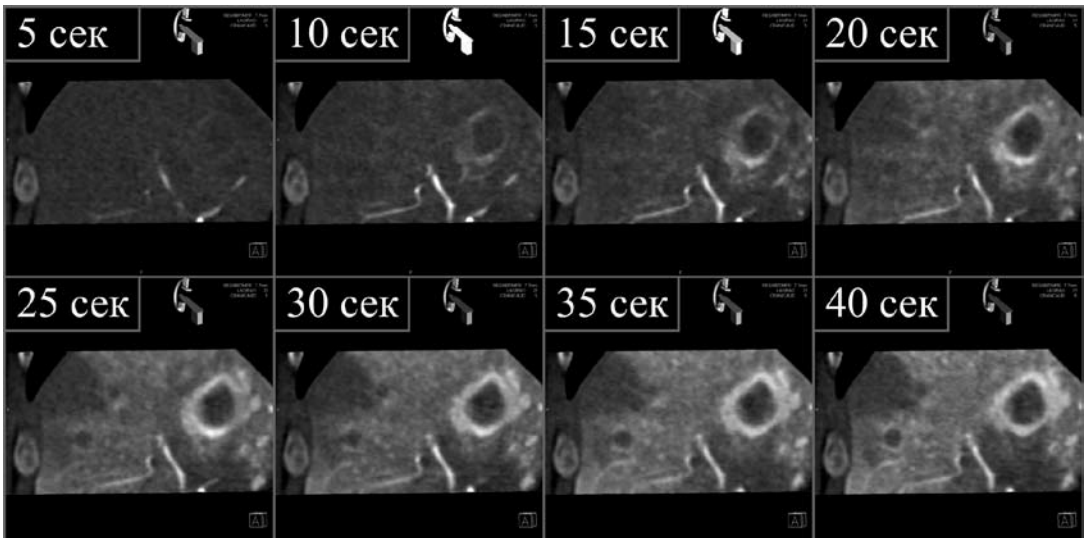


Рис. 3. *ДКТ-АГ №3 (два метастаза колоректального рака диаметром 20 мм и 9 мм, введение контрастного препарата в течение 40 сек). Метастаз диаметром 20 мм более васкуляризирован по сравнению с метастазом диаметром 9 мм на 20–40 сек контрастирования. ПКК более крупного метастаза становится видимым уже на 10 сек контрастирования, в то время как ПКК метастаза диаметром 9 мм начинает «появляться» только на 25 сек и в дальнейшем становится все более и более «контрастным» по сравнению с паренхимой и, в особенности, с опухолевой тканью.*

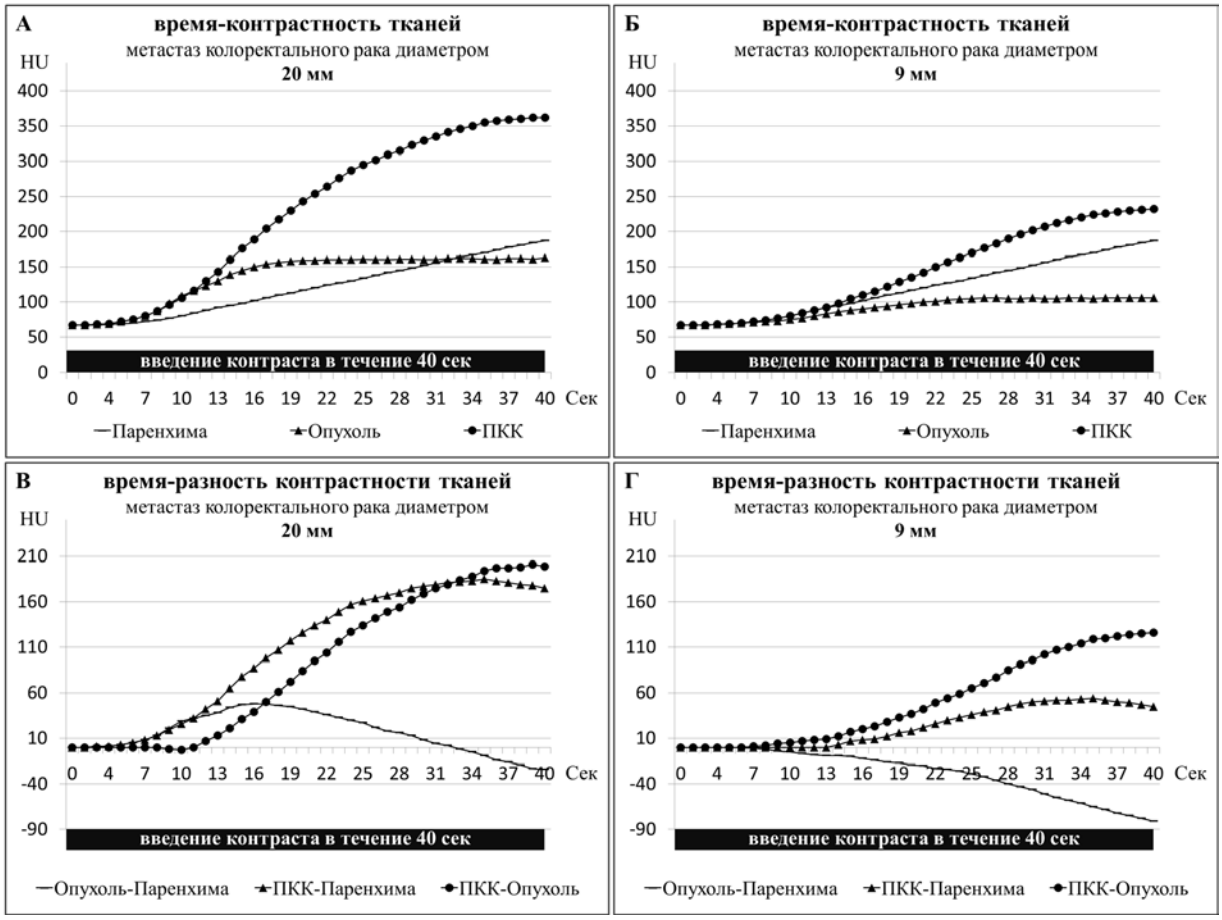


Рис. 4. *Графический анализ данных ДКТ-АГ №3 (два метастаза колоректального рака диаметром 20 мм и 9 мм, введение контрастного препарата в течение 40 сек). А, Б) Видны принципиальные отличия в динамике контрастирования крупного и мелкого метастазов, а также соответствующих им зон ПКК. В то время как мелкий метастаз является истинно гиповаскулярным на протяжении всего периода контрастирования, метастаз диаметром 20 мм на ранних стадиях контрастирования (вплоть до 32 сек) имеет большую рентгеновскую плотность, чем паренхима печени, а затем тоже становится «гиповаскулярным» (В). Длительное введение контрастного препарата позволило увеличить разность контрастности ПКК-опухоль мелкого метастаза до 130 HU, в то время как разность контрастности опухоль-паренхима достигала только 81 HU (Г).*

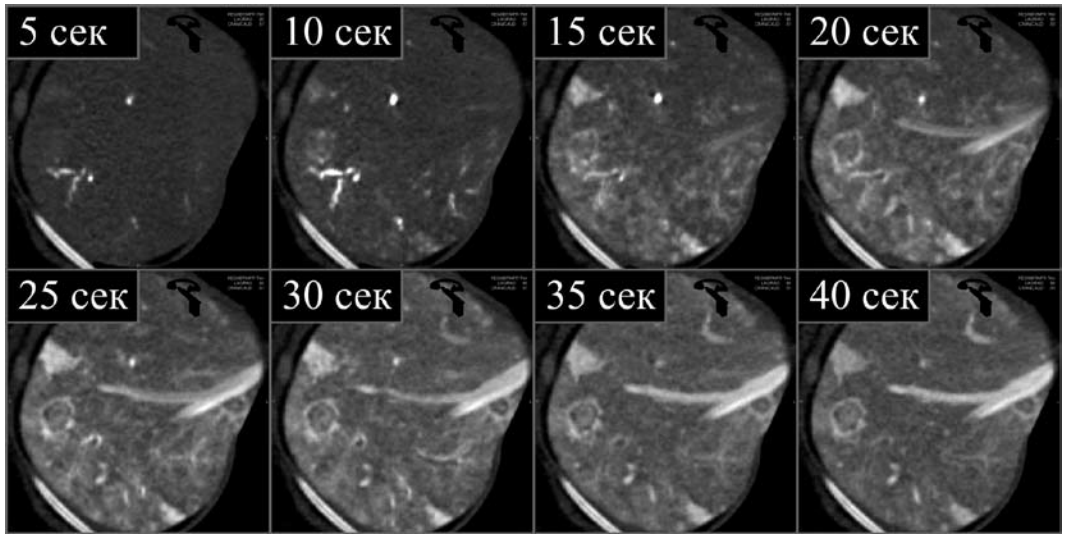


Рис. 5. *ДКТ-АГ № 4 (два метастаза колоректального рака диаметром 18 мм и 9 мм, введение контрастного препарата в течение 30 сек). Метастаз диаметром 18 мм становится «видимым» на 10 сек контрастирования (в данную секунду он является «гиперваскулярным» по отношению к паренхиме печени), а на 15 сек начинает визуализироваться его ПКК. В то же время мелкий метастаз становится «видимым» только на 25 сек контрастирования и только благодаря визуализации его ПКК.*

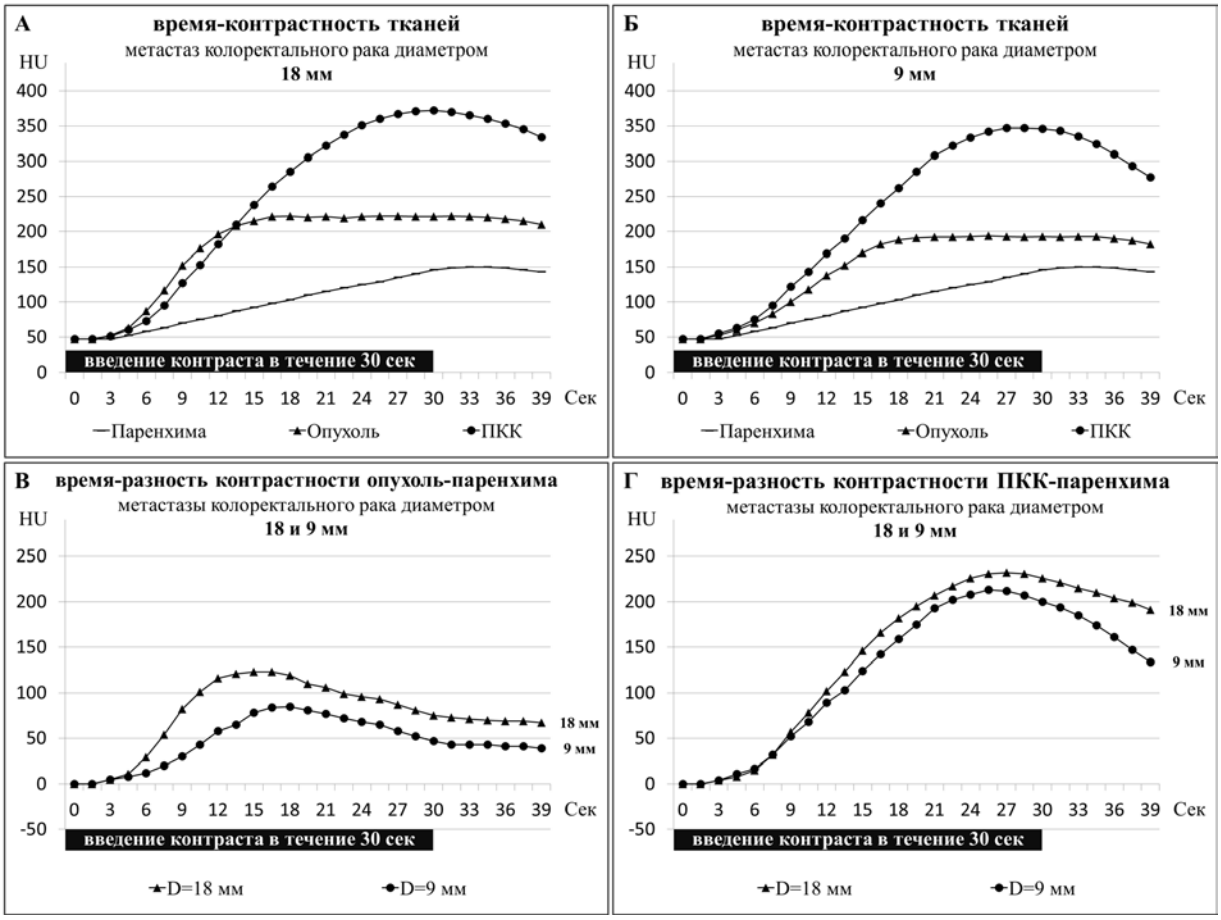


Рис. 6. *Графический анализ данных ДКТ-АГ №4 (два метастаза колоректального рака диаметром 18 мм и 9 мм, введение контрастного препарата в течение 30 сек). Динамика разности контрастности опухоль-паренхима обоих метастазов не имеет четкого направление, и при окончании контрастирования, на 30 сек, достигает уровня 75 HU и 47 HU для метастазов диаметром 18 мм и 9 мм, соответственно (В). В то же время при введении контрастного препарата разность контрастности ПКК-паренхима непрерывно растет и составляет для этих же метастазов 226 HU и 200 HU, соответственно, на 30 сек контрастирования (Г).*

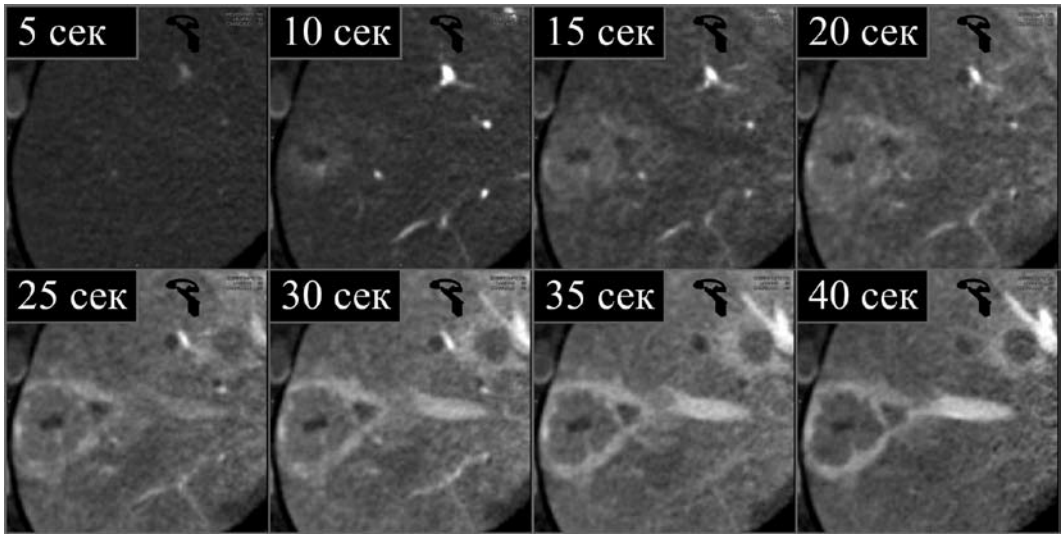


Рис. 7. *ДКТ-АГ №5 (два метастаза плоскоклеточного рака легкого диаметром 30 мм и 15 мм, введение контрастного препарата в течение 30 сек). На томограммах видно, что более крупный метастаз становится видимым на 15 сек контрастирования, а на 20 сек начинает визуализироваться его ПКК. В то же время второй метастаз становится «видимым» только на 25 сек контрастирования благодаря переходу его в «гиповаскулярное» состояние и, что значительно более важно, – благодаря визуализации его ПКК. На 35–40 сек визуализация обоих метастазов становится оптимальной за счет вымывания контраста из артерий печени.*

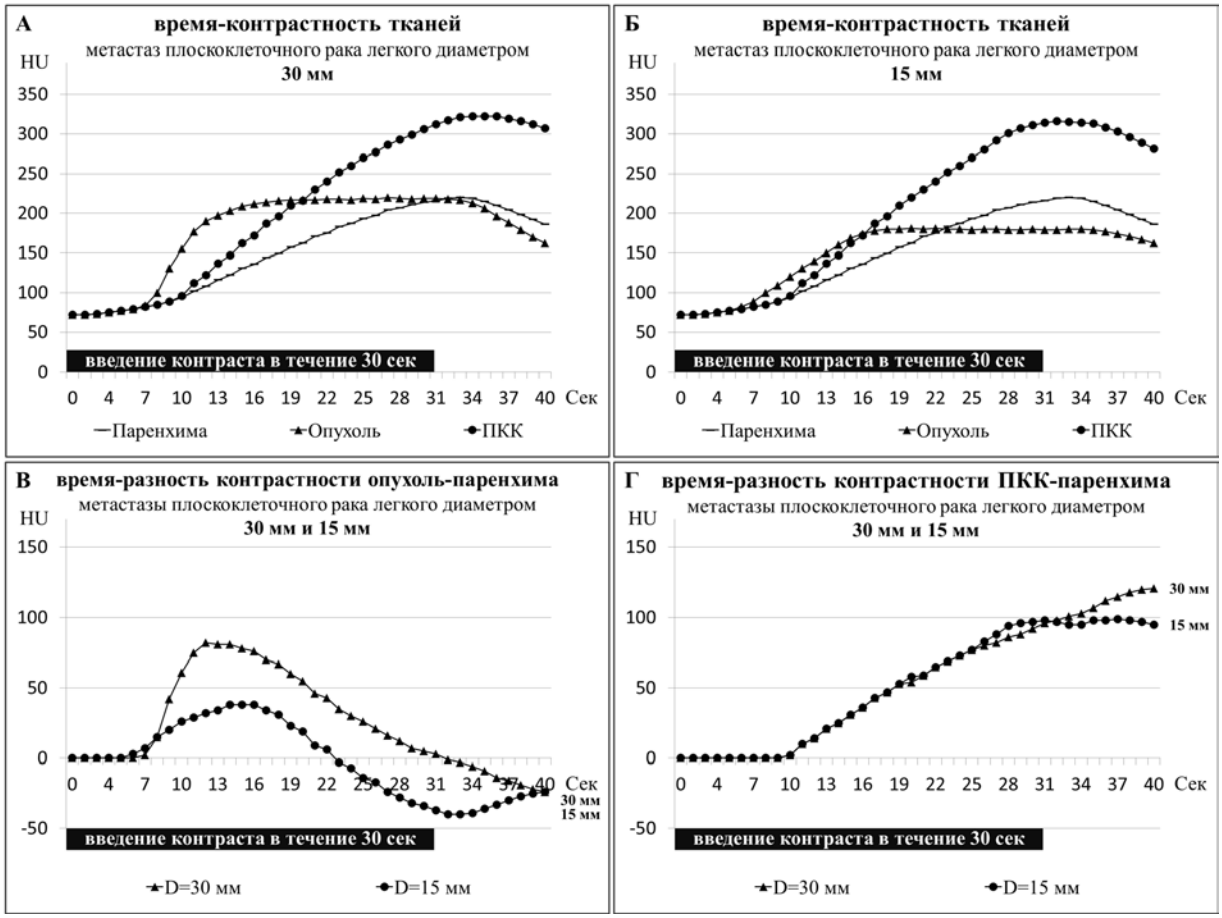


Рис. 8. *Графический анализ данных ДКТ-АГ №5 (два метастаза плоскоклеточного рака легкого диаметром 30 мм и 15 мм, введение контрастного препарата в течение 30 сек). Динамика разности контрастности опухоль-паренхима обоих метастазов не имеет четкого направления и к 40 сек контрастирования стремится к нулю (В). В тот же момент, то есть через 10 сек после окончания контрастирования, разность контрастности ПКК-паренхима составляет 121 HU для метастаза диаметром 30 мм и 94 HU для метастаза диаметром 15 мм (Г), что и обеспечивает их четкую визуализацию.*

В связи с разной динамикой накопления контрастного препарата паренхимой и опухолевой тканью почти все метастазы на ранних этапах контрастирования выглядели «гиперваскулярными» по отношению к паренхиме печени (рентгеновская плотность опухоли была выше рентгеновской плотности паренхимы) (рис. 7 (15 сек, метастаз диаметром 30 мм), рис. 8А), однако при дальнейшем контрастировании значительная часть из них, в особенности диаметром менее 10 мм, становилась «гиповаскулярной». При этом в момент пересечения кривых время-контрастность опухоли и время-контрастность паренхимы метастаз становился практически «невидимым» по такому показателю как разность контрастности опухоль-паренхима (рис. 7 (20 сек, метастаз диаметром 30 мм), рис. 8А). Только очень небольшое число метастазов, как правило, диаметром менее 5 мм, были «истинно гиповаскулярными» на протяжении всего периода контрастирования, то есть рентгеновская плотность этих метастазов никогда не была больше рентгеновской плотности здоровой паренхимы печени. Таким образом, «степень васкуляризации» метастазов (соотношение рентгеновской плотности опухолевой ткани и паренхимы печени) являлась весьма условным показателем, зависящим не только от размеров опухоли (при росте метастазов васкуляризация значительно увеличивалась) и ее гистологического типа, но также и от длительности введения контрастного препарата и времени начала сканирования.

Динамика контрастирования зоны ПКК

Все метастатические узлы, в том числе диаметром 5–9 мм и диаметром менее 5 мм, имели ПКК. Контрастирование зоны, соответствующей ПКК, начиналось практически одновременно (в пределах пространственной и временной разрешающей способности метода) с контрастированием опухолевой ткани и паренхимы печени. В первые несколько секунд введения контрастного препарата паренхима печени, опухолевая ткань и зона, соответствующая ПКК, имели незначительно различающуюся рентгеновскую плотность, в связи с чем зона ПКК оставалась какое-то время «невидимой» (отсутствие разности контрастности ПКК-опухоль и ПКК-паренхима). Однако при длительном введении контрастного препарата рентгеновская плотность ПКК постепенно увеличивалась и в конечном итоге всегда была значительно выше рентгеновской плотности паренхимы печени и, в особенности, рентгеновской плотности опухолевой ткани (рис. 1Б, рис. 2Б). У каждого конкретного пациента динамика контрастирования зоны ПКК всегда имела четкую корреляцию с динамикой контрастирования опухолевой ткани. При этом у метастазов разного диаметра (а соответственно разной васкуляризации и разной динамики контрастирования опухолевой ткани) в пределах одной печени наблюдались различные (по углу наклона и максимальной рентгеновской плотности) кривые, отражающие динамику контрастирования зоны ПКК (рис. 9, рис. 10А, Б). Таким образом, динамика ПКК являлась производной функцией от свойств опухолевой ткани, а не паренхимы печени, так как в противном случае, все кривые отражающие динамику ПКК у одного пациента были бы примерно одинаковыми. В связи с этим, чем меньшего диаметра (и соответственно, меньшей васкуляризации) был метастаз, тем медленнее и менее выраженно происходило контрастирование зоны его ПКК по сравнению с более крупными метастазами, расположенными в той же печени. Поэтому при длительном контрастировании наблюдалась только тенденция к выходу на плато насыщения кривых время-ПКК метастазов диаметром 10 мм и более. При этом те же кривые, соответствующие метастазам диаметром 5–9 мм и, в особенности, диаметром менее 5 мм во время введения контрастного препарата имели только восходящую линейную функцию. Иными словами, для метастазов диаметром менее 5 мм было верно следующее: чем дольше мы вводили контрастный препарат, тем большая разность контрастности возникала между опухолевой тканью, а также паренхимой печени, с одной стороны и ПКК с другой в пределах 40-секундного наблюдения. Описанные выше закономерности были характерны для всех морфологических форм опухолей вне зависимости от их формы роста (десмопластичекий, раздвигающий или замещающий тип) (рис. 11, рис. 12А, Б).

Необходимо отметить тот факт, что визуально «начало контрастирования» ПКК воспринималось только в момент, когда рентгеновская плотность ПКК становилась выше рентгеновской плотности опухолевой ткани. Так как более васкуляризированные («гиперваскулярные») метастазы быстрее достигали плато насыщения и имели значительно большую рентгеновскую плотность опухолевой ткани на этом плато, то требовалось значительно больше времени, чтобы их ПКК стало «видимым» по сравнению с ПКК «гиповаскулярных» метастазов точно такого же диаметра, но расположенных в печени другого пациента. В связи с этим создавалась иллюзия, что у «гиповаскулярных» метастазов определенного диаметра ПКК «появляется» значительно раньше, чем ПКК «гиперваскулярных» метастазов такого же диаметра (но расположенных в печени другого пациента), хотя в действительности в обоих случаях динамика контрастирования зоны ПКК описывалась схожими кривыми и, очевидно, подчинялась одним и тем же внутренним алгоритмам. Наглядно это можно продемонстрировать на примере сравнения динамики контрастирования зоны ПКК «гиповаскулярного» метастаза колоректального рака диаметром 20 мм (рис. 3, рис. 4А) и ПКК «гиперваскулярного» метастаза колоректального рака диаметром 18 мм (рис. 5, рис. 6А). Как видно на рис. 4А и 6А кривые, описывающие динамику контрастирования зоны ПКК «гиповаскулярного» и «гиперваскулярного» МКРРП, очень похожи и очевидно являются производными сходных функций за исключением несколько отличных углов наклона и максимальных значений рентгеновской плотности (зависящих от параметров перфузии опухолевой ткани). Однако, при этом, ПКК «гиповаскулярного» метастаза визуально четко определяется уже на 10 сек контрастирования (рис. 3 (10 сек)), в то время как ПКК «гиперваскулярного» метастаза на 10 сек практически «отсутствует» и «начинает появляться» только на 15 сек контрастирования (рис. 5 (10 сек и 15 сек).

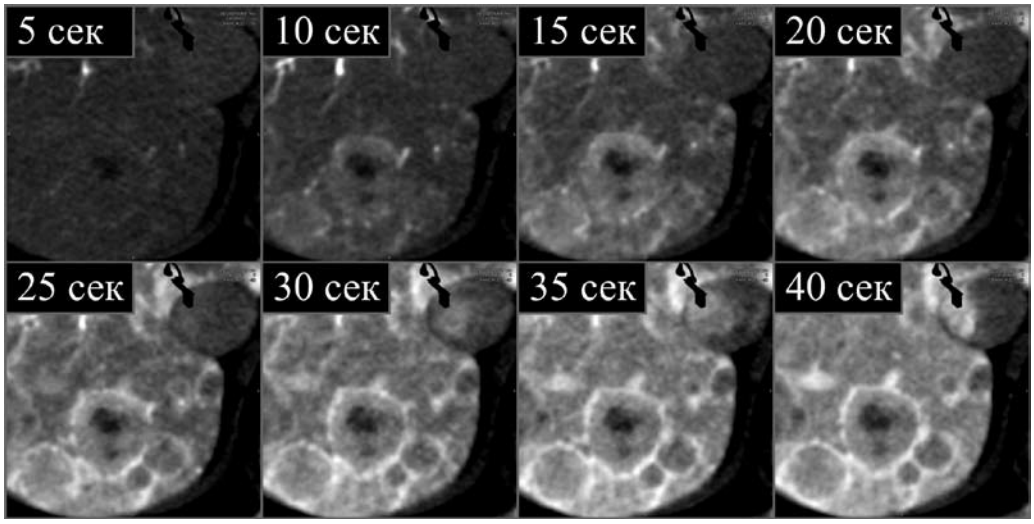


Рис. 9. *ДКТ-АГ №6 (шесть метастазов рака предстательной железы диаметром от 28 мм до 4 мм, введение контрастного препарата в течение 35 сек). На томограммах видно, что длительное введение контрастного препарата значительно улучшает визуализацию метастазов всех размеров, однако критически важным это является для метастазов диаметром менее 10 мм и, в особенности, диаметром менее 5 мм.*

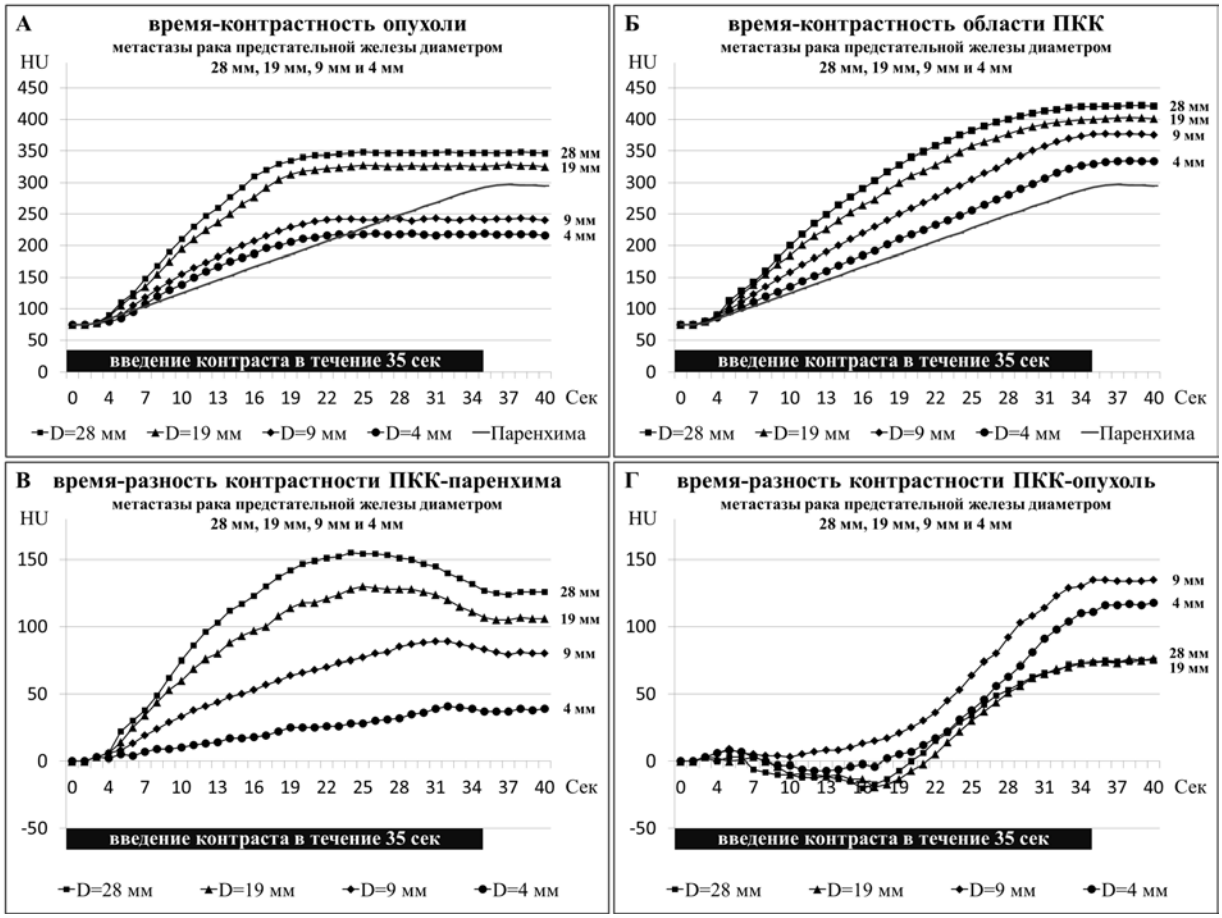


Рис. 10. *Графический анализ данных ДКТ-АГ №6 (шесть метастазов рака предстательной железы диаметром от 28 мм до 4 мм, введение контрастного препарата в течение 35 сек). Видно, что метастазы различного диаметра имеют принципиально разную динамику контрастирования как опухолевой ткани (А), так и зоны ПКК (Б). При этом, чем меньшего диаметра метастаз, тем медленнее происходит выход кривой время–контрастность опухоли на плато насыщения и тем меньшую рентгеновскую плотность имеет опухолевая ткань на этом плато. За счет того, что мелкие метастазы менее васкуляризированы, их разность контрастности ПКК-опухоль становится значительно большей на 40 сек по сравнению с более крупными метастазами (118 HU и 135 HU для метастазов диаметром 4 мм и 9 мм и 76 HU и 75 HU для метастазов диаметром 19 мм и 28 мм) (Г).*

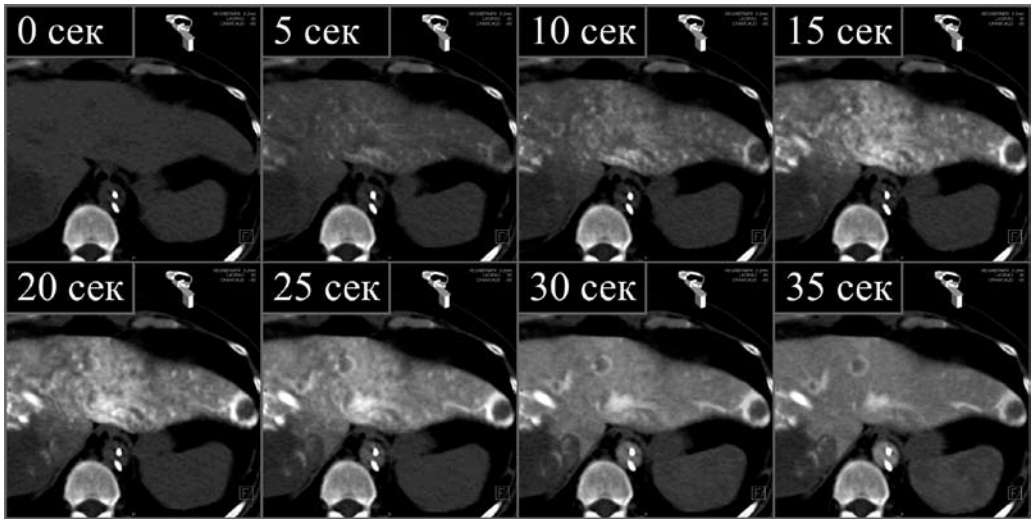


Рис. 11. *ДКТ-АГ №7 (три «истинно гиповаскулярных» метастаза рака молочной железы диаметром 21 мм, 9 мм и 4 мм, введение контрастного препарата в течение 25 сек). На томограммах видно, что ПКК метастазов диаметром 9 мм и 4 мм «появляется» только на 25 сек (окончание введения контрастного препарата), а затем его визуализация значительно улучшается за счет вымывания контрастного препарата из артерий печени и множественных участков артериальной гиперперфузии.*

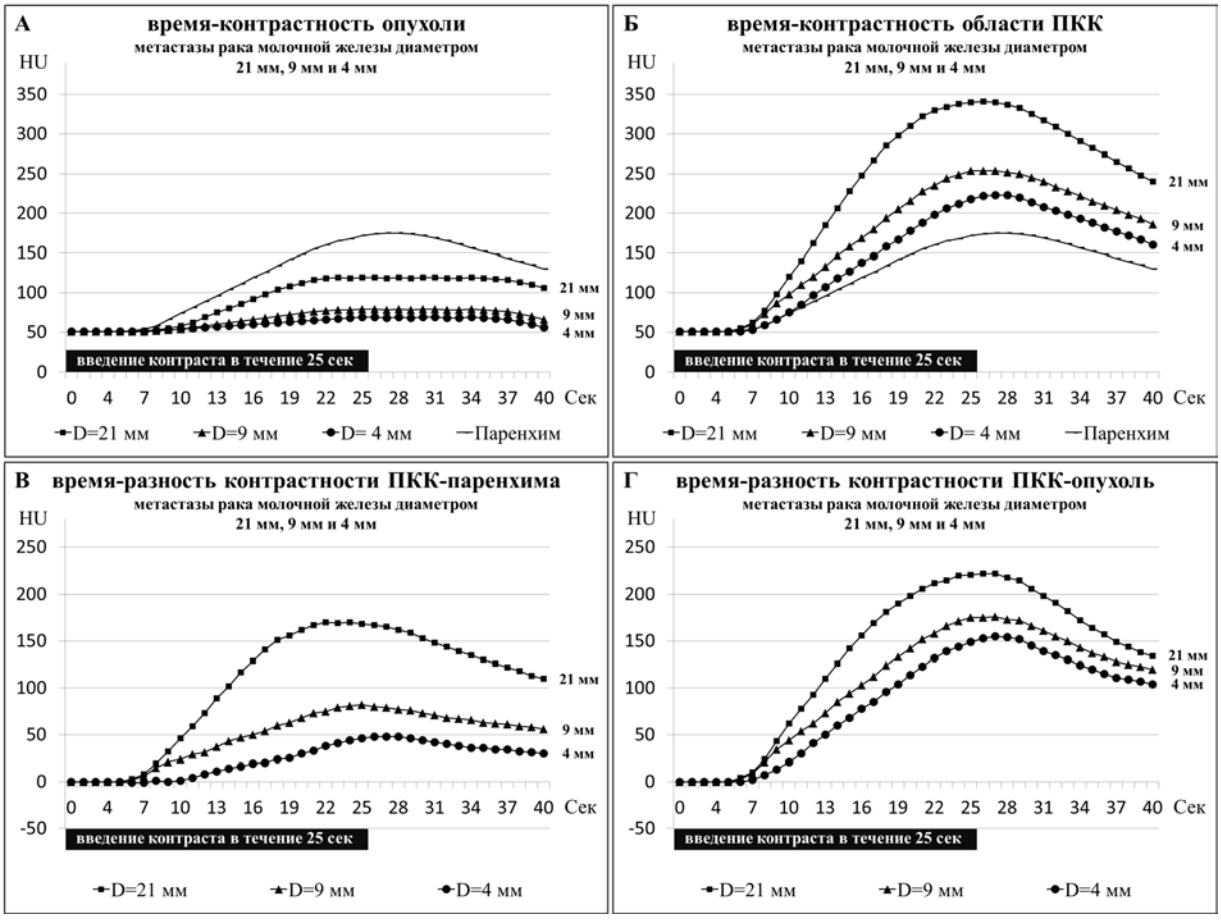


Рис. 12. *ДКТ-АГ №7 (три «истинно гиповаскулярных» метастаза рака молочной железы диаметром 21 мм, 9 мм и 4 мм, введение контрастного препарата в течение 25 сек). Все метастазы являются истинно гиповаскулярными на протяжении всего периода контрастирования. При этом разность контрастности ПКК-опухоль в момент окончания введения контрастного препарата (25 сек) составляет 221 HU, 175 HU и 149 HU, а через 10 сек после прекращения контрастирования (35 сек) – 164 HU, 137 HU и 120 HU для метастазов диаметром 21 мм, 9 мм и 4 мм, соответственно (Г). Это позволяет четко визуализировать метастазы на 10 сек после окончания контрастирования, исключив при этом из области сканирования артерии печени и зоны артериальной гиперперфузии, из которых контрастный препарат быстро «вымывается».*

Динамика выведения контрастного препарата

Динамики выведения контрастного препарата из опухолевой ткани по временным задержкам и углу наклона была обратно пропорциональной динамике накопления контрастного препарата опухолью. То есть, чем более «васкуляризированной» была опухоль, тем быстрее происходило вымывание из нее контрастного препарата, и наоборот (рис. 7, рис. 8А vs 8Б). Такие же закономерности с соответствующими временными поправками были характерны и для зоны ПКК. Однако в ряде случаев наблюдалась тенденция к более быстрому падению рентгеновской плотности ПКК метастазов диаметром 20 мм и более, по сравнению с метастазами диаметром менее 10 мм (рис. 11, рис. 12Б). Динамика выведения контрастного препарата из паренхимы печени также была обратно пропорциональной (в заданном временном интервале) динамике накопления контрастного препарата паренхимой при его введении. То есть из всех трех изучаемых параметров (опухоль, ПКК и паренхима) опухолевая ткань быстрее всего, а здоровая паренхима печени медленнее всего накапливали и выводили контрастный препарат (рис. 1–12). Накопление и выведение контрастного препарата зоной ПКК описывалось с одной стороны функцией, зависящей от параметров перфузии опухолевой ткани, а с другой стороны – функцией, зависящей от свойств паренхимы печени (что, по всей видимости, связано с тем, что зона ПКК располагается именно в прилежащей к метастазу паренхиме).

Анализ кривых время–разность контрастности тканей

При анализе кривых время-разность контрастности тканей были установлены следующие закономерности. Наименее надежным показателем, не имеющим четкой динамики изменения у метастазов различной морфологии и различного диаметра, был параметр разность контрастности опухоль-паренхима. На начальных этапах контрастирования отмечался рост этого показателя до различных значений в зависимости от васкуляризации опухоли с выходом к максимальным значениям на 12–16 сек и с последующим медленным снижением и (не всегда) переходом к отрицательным значениям (рис. 4В, Г, рис. 6В, рис. 8В). Связано это было с разной динамикой контрастирования опухолевой ткани (рентгеновская плотность всегда росла только до определенного уровня) и паренхимы печени (рентгеновская плотность увеличивалась на протяжении всего периода контрастирования). Разность контрастности ПКК-паренхима вела себя по разному у метастазов диаметром 10 мм и более и метастазов диаметром менее 10 мм (рис. 10В). Для средних и крупных метастазов этот показатель сначала рос (примерно до 25 сек контрастирования), а затем начинал прогрессивно снижаться, что было обусловлено тенденцией рентгеновской плотности зоны ПКК выйти на плато насыщения (прогрессивное снижение угла наклона кривой время-контрастность ПКК) при одновременно продолжающемся росте рентгеновской плотности паренхимы печени. В то же время разность контрастности ПКК-паренхима для метастазов диаметром менее 5 мм продолжала увеличиваться в связи с сохранением роста рентгеновской плотности зоны ПКК (рис. 10В). Разность контрастности ПКК-опухоль также была различной у метастазов диаметром 10 мм и более и метастазов диаметром менее 10 мм. Для более крупных метастазов примерно на 30-ой сек контрастирования отмечалась тенденция к переходу с восходящей прямой (увеличение разности контрастности при продолжении контрастирования) на горизонтальную (отсутствие динамики изменения разности контрастности при продолжении введения контрастного препарата), что также было обусловлено тенденцией ПКК средних и крупных метастазов к выходу на плато насыщения (рис. 10Г). В то же время, в пределах 40-секундного контрастирования, для метастазов диаметром менее 10 мм разность контрастности ПКК-опухоль продолжала непрерывно расти на протяжении всего периода инъекции контрастного препарата. После окончания введения контрастного препарата, в пределах 10-секундного периода наблюдения, разности контрастности ПКК-паренхима и ПКК-опухоль либо снижались очень незначительно, либо практический не изменялись, что было обусловлено параллельным снижением рентгеновской плотности всех трех параметров (рис. 6Г, рис. 10В, Г, рис. 12В, Г). В связи с тем, что после окончания контрастирования происходило очень быстрое (в течение 2–3 сек) вымывание контрастного препарата из артериального русла и зон артериальной гиперперфузии (при сохранении разности контрастности ПКК-паренхима и ПКК-опухоль), при дальнейшем сканировании происходило значительное улучшение визуализации ПКК всех метастазов, но, в особенности, метастазов диаметром менее 10 мм (рис. 11 (25 сек vs 35 сек)).

Обсуждение

В доступной литературе нами не обнаружено исследований, посвященных изучению природы и перфузионной динамики ПКК мелких и очень мелких гиповаскулярных метастазов в печени. Принято считать, что у гиповаскулярных метастазов в печени диаметром менее 10 мм ПКК вообще отсутствует или что визуализация его с использованием существующих технологий контрастирования практически невозможна [16–20].

Тем не менее, в данной работе было впервые показано, что все (в пределах разрешающей способности оборудования) мелкие и очень мелкие гиповаскулярные метастазы в печени имеют ПКК. Было также установлено, что наличие ПКК характерно не только для метастазов с десмопластичеким и раздвигающим типами роста (например, для МКРРП), но и для метастазов, тип роста которых описывается как замещающий (рак молочной железы и рак поджелудочной железы) [35–37]. Впервые было показано, что динамика контрастирования зоны ПКК у «гиперваскулярных» и «гиповаскулярных» МКРРП (и метастазов других гиповаскулярных опухолей в печени) описывается аналогичными функциями и имеет одинаковую природу. Было также установлено, что динамика ПКК всех метастазов находится в прямой зависимости от динамики контрастирования их

опухолевой ткани, то есть является производной от ее функции. При этом рентгеновская плотность зоны ПКК при длительном внутриартериальном контрастировании непрерывно растет и всегда становится значительно выше рентгеновской плотности как опухолевой ткани, так и паренхимы печени. Это свидетельствует о том, что ПКК как «гиперваскулярных», так и «гиповаскулярных» метастазов, возникает вследствие дренирования венозной крови, оттекающей от опухоли, в синусоиды окружающей паренхимы печени. При этом постепенное и медленное накопление контрастного препарата в зоне ПКК говорит о существующем венозном застое, возникающем в перитуморальном пространстве вокруг метастаза. В том случае, если бы ПКК «гиповаскулярных» метастазов возникало вследствие «артериализации портального кровотока», как предполагалось ранее [21], отмечалось бы раннее и интенсивное контрастирования зоны ПКК с быстрым выходом его на плато насыщения, аналогичное тому, что наблюдается при контрастировании зон артериальной гиперперфузии, связанных со сдавлением крупных ветвей воротной вены. Однако такого характера контрастирования зоны ПКК в своем исследовании мы ни разу не наблюдали. Кроме того, динамика и интенсивность контрастирования зоны ПКК не зависели бы от гистологического типа, васкуляризации и размеров метастазов, так как являлись бы производной функцией печеночной паренхимы, а не опухолевой ткани. В то же время, данные полученные ранее японскими авторами о «раннем» контрастировании зоны ПКК «гиповаскулярных» МКРРП могут быть связаны с тем, что в представленном ими исследовании изучалось только «время появления» или «начало визуализации» ПКК, а не посекундная динамика контрастирования зоны, ему соответствующей [21]. Таким образом, «раннее» (менее 10 сек от начала контрастирования) «появление» ПКК у крупных «гиповаскулярных» метастазов, по всей видимости, было связано с лучшей визуализацией этой зоны у менее васкуляризированных опухолей, что мы также наблюдали в своем исследовании. В то же время «позднее» (более 10 сек от начала контрастирования) появление ПКК у «гиперваскулярных» метастазов можно объяснить тем, что у них зона ПКК длительное время «перекрывалась» интенсивно и быстро контрастирующейся опухолевой тканью. При этом, по всей видимости, «начало визуализации» ПКК позднее 10 сек было связано не с дальнейшим ростом рентгеновской плотности зоны ПКК, а с «вымыванием» контрастного препарата из опухолевой ткани в связи с окончанием контрастирования (продолжительность введения контрастного препарата в исследовании составляла только 10 сек) [21].

Полученные нами данные согласуются с современными представлениями о метастазировании, ангиогенезе и росте гиповаскулярных метастазов в печени [33, 34, 37]. Как известно, существует четыре основных фазы метастазирования: микроваскулярная фаза (попадание и задержка опухолевых клеток в синусоидах печени), фаза преангиогенеза (проникновение опухолевых клеток в строму печени через фенестрированный эпителий синусоидов), фаза ангиогенеза и фаза роста [33, 37]. При этом фаза ангиогенеза проходит четыре основных этапа развития: этап прямой диффузии при диаметре опухоли 180 мкм (нет опухолевых сосудов и опухолевой перфузии), этап портальной перфузии при диаметре опухоли 290 мкм (кровоснабжение осуществляется через остаточные внутриопухолевые синусоиды из системы воротной вены), этап смешанной артериопортальной перфузии при диаметре опухоли 520 мкм и этап исключительно артериальной перфузии, возникающий при достижении опухолью диаметра 2000 мкм (2 мм) [33, 34, 37–40]. Ранее было показано, что при переходе метастазов на артериальный тип кровоснабжения опухоль разрушает одну из прилежащих к ней так называемых артериальных печеночных микроциркуляторных единиц (точнее ее артериальный сфинктер), что приводит к возникновению эффекта «разорвавшейся трубы» сопровождающегося резким ростом давления в одном из внутриопухолевых сосудов (остаточных синусоидов) за счет неконтролируемого притока артериальной крови [33, 34]. При этом в остальных остаточных синусоидах происходит смена направления тока крови, которая начинает течь в обратном направлении, то есть из опухоли в прилежащие синусоиды печени (в соответствии с градиентом давления, которое в системе воротной вены значительно ниже, чем в артериальном русле [41]). Таким образом, формируется единственный питающий сосуд, идущий к центру опухоли, а дренирование крови осуществляется по остальным множественным остаточным синусоидам изнутри наружу. В дальнейшем, при увеличении диаметра опухоли до 850 мкм, вокруг метастаза происходит формирование области, соответствующей ПКК [31]. Проведенные исследования, посвященные изучению микроциркуляции метастазов, свидетельствуют о том, что зона ПКК представлена только расширенными синусоидами здоровой паренхимы печени. При этом в ряде работ было показано, что ПКК является следствием сброса большого количества крови (кровоток в опухолевой ткани был в три раза быстрее, чем в паренхиме печени) в синусоиды печени, кровоток по которым также становится ретроградным [33, 34]. Так как растущая опухоль сдавливает в первую очередь прилежащие дренирующие печеночные венулы (имеют самое низкое давление по сравнению с мелкими венулами воротной вены и артериолами [41]), кровь, оттекающая от метастаза, начинает ретроградно дренироваться в мелкие портальные венулы здоровой паренхимы печени до уровня, где имеются синусоиды, венозный отток от которых в систему печеночной вены не нарушен [33, 34]. Таким образом, можно говорить о том, что при переходе метастаза на артериальный тип кровоснабжения опухоль начинает функционировать как транстуморальный артериосинусоидальный шунт, характеризующийся усиленным кровотоком. При этом, так как отток крови от опухоли значительно затруднен (в связи со сдавлением дренирующих печеночных венул), вокруг метастаза возникает зона перитуморального венозного застоя, микроскопически проявляющаяся расширением синусоидов и мелких веточек воротной вены, а рентгенологически – в виде ПКК (рис. 13).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ПКК мелких и очень мелких гиповаскулярных метастазов в печени возникает вследствие накопления контрастного

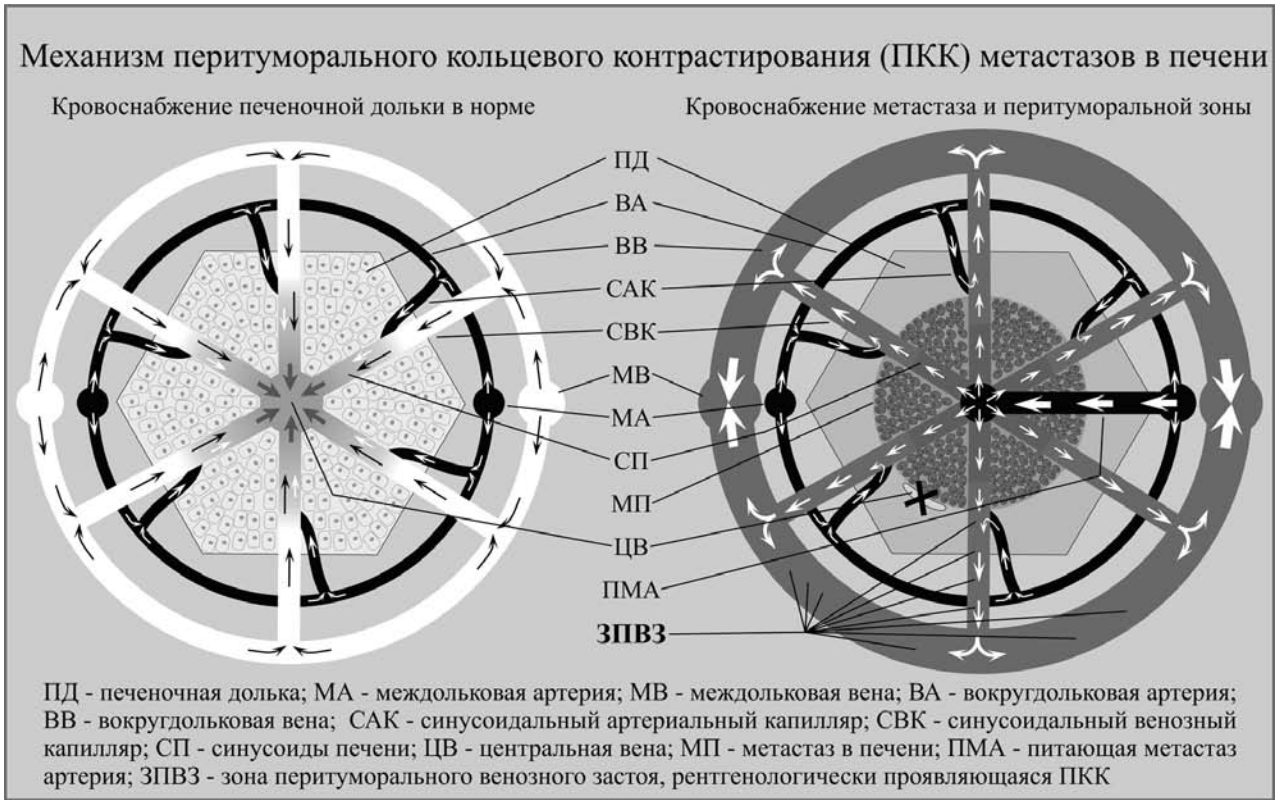


Рис. 13. *Принципиальные изменения микроциркуляции при метастатическом поражении печени и механизм формирования зоны перитуморального венозного застоя, рентгенологически проявляющейся ПКК.*

препарата в зоне перитуморального венозного застоя, обусловленного нерегулируемым ретроградным сбросом крови, оттекающей от метастазов, в окружающие синусоиды и портальные венулы здоровой паренхимы печени с одной стороны, и компрессией дренирующих печеночных венул опухолью с другой.

Исходя из этого, можно утверждать, что ПКК является патофизиологически закономерным проявлением мелких и очень мелких гиповаскулярных метастазов в печени, возникающим при переходе их на артериальный тип кровоснабжения, то есть – при достижении опухолью диаметра в 2 мм. Поэтому технологии контрастирования, направленные на визуализацию ПКК могут способствовать значительному улучшению диагностики оккультных гиповаскулярных метастазов в печени. Так как ПКК мелких и очень мелких метастазов становится «видимым» только при очень длительном введении контрастного препарата в печеночную артерию, визуализация его путем внутривенного контрастирования является в настоящее время практически невозможной. Связано это с тем, что при внутривенном контрастировании уже через 10–15 сек после поступления контраста в чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию артериальная фаза сменяется артериопортальной или портальной фазой (в зависимости от длительности введения контрастного препарата). При этом происходит «перекрытие» зоны ПКК за счет большого объема контраста, поступающего в паренхиму из системы воротной вены (90% от общего печеночного кровотока). Теоретически, несколько улучшить визуализацию ПКК мелких и очень мелких метастазов при внутривенном контрастировании возможно путем значительного увеличения длительности введения контрастного препарата при одновременном снижении объема портального притока (что может быть достигнуто с помощью лекарственных препаратов или установкой баллона в ствол воротной вены). Однако, поскольку ПКК обусловлено исключительно артериальным притоком, внутриартериальное контрастирование (в виде МСКТ-АГ, ПДКТ-АГ или МРТ-АГ) с целью визуализации ПКК мелких и очень мелких метастазов является наиболее логичным и целесообразным.

Проведенное нами исследование отвечает на вопрос, почему классическая методика МСКТ-АГ имеет крайне низкую чувствительность и специфичность для диагностики гиповаскулярных метастазов в печени. Дело в том, что режимы контрастирования, применявшиеся ранее для диагностики гиповаскулярных метастазов, были идентичны режимам контрастирования используемым для выявления ГЦР, являющегося истинно гиперваскулярной опухолью [10, 11]. Так как ГЦР это гиперваскулярная опухоль, для его диагностики с успехом применяется методика контрастирования, направленная на создание максимальной разности контрастности опухоль-паренхима, заключающаяся в выполнении МСКТ-АГ уже через 5–10 сек от начала введения контрастного препарата. Однако, как было показано в нашем исследовании, эта методика совершенно не подходит для диагностики гиповаскулярных метастазов. Как видно на представленных рисунках

(рис. 3 (10 сек), рис. 5. (10 сек), рис. 7 (10 сек), рис. 9 (10 сек), рис. 11 (10 сек)), при начале сканирования на 5–10 сек визуализация гиповаскулярных метастазов по параметру опухоль-паренхима либо крайне затруднена (для метастазов диаметром 10 мм и более), либо практически невозможна (для метастазов диаметром менее 10 мм). В то же время дальнейшее длительное введение контрастного препарата в печеночную артерию, направленное на визуализацию ПКК (создание разности контрастности ПКК-опухоль и ПКК-паренхима), позволяет принципиальным образом улучшить визуализацию мелких и очень мелких гиповаскулярных метастазов (рис. 3 (10 сек vs 40 сек), рис. 5. (10 сек vs 40 сек), рис. 7 (10 сек vs 40 сек), рис. 9 (10 сек vs 40 сек), рис. 11 (10 сек vs 35 сек). В связи с этим желательным является проведение дальнейших исследований, посвященных оценке чувствительности и специфичности предложенного нами метода внутриартериального контрастирования (с применением МСКТ, ПДКТ и МРТ) для диагностики гиповаскулярных метастазов в печени в сравнении с другими современными методами диагностики. При этом необходимо учитывать установленный нами факт, свидетельствующий о том, что динамика контрастирования зоны ПКК гиповаскулярных метастазов прямо пропорциональна их диаметру, поэтому, чем меньшего диаметра метастаз необходимо выявить (посредством визуализации его ПКК), тем более длительное (не менее 25–30 сек) введение контрастного препарата требуется при проведении КТ-артериогепатикографии. Кроме того, поскольку ПКК является следствием венозного застоя, то отсрочка сканирования на 5–10 сек после окончания инъекции контрастного препарата значительно улучшает визуализацию ПКК мелких и очень мелких метастазов за счет выведения контрастного препарата из артерий и зон артериальной гиперперфузии печени без значительного снижения рентгеновской плотности самого ПКК.

Строго говоря, предложенный нами ранее термин «капиллярная фаза инфузионной артериогепатикографии» [12], исходя из полученных в данном исследовании данных, не отражает механизм появления ПКК и самой сути новой методики внутриартериального контрастирования. При проведении первого исследования мы предполагали, что зона ПКК связана с наличием по периферии опухоли большого числа опухолевых капилляров или «капилляризированных синусоидов» и что длительное введение контрастного препарата в печеночную артерию способствует «насыщению» контрастом этой капилляризированной зоны, приводящему к улучшению ее визуализации [12]. Однако последующие исследования [14, 15], а также данная работа полностью опровергают эту точку зрения, свидетельствуя о том, что ПКК является проявлением венозного застоя крови, оттекающей от опухоли. В связи с этим более логичным названием, описывающим предложенную нами методику внутриартериального контрастирования может быть такое, как «КТ (МСКТ-, ПДКТ-, МРТ-)-артериогепатикография зоны перитуморального венозного застоя» или «КТ (МСКТ-, ПДКТ-, МРТ-)-артериогепатикография зоны перитуморального венозного блока».

Помимо изучения природы ПКК, в нашем исследовании впервые в литературе было показано, что васкуляризация и динамика контрастирования гиповаскулярных метастазов в печени (и соответствующей им зоны ПКК) принципиально различаются у метастазов разного диаметра в пределах одной печени. Впервые было установлено, что по мере роста метастазов значительно возрастает их васкуляризация (что, по всей видимости, связанно с непрерывным неоангиогенезом), а стало быть, они могут переходить из категории «гиповаскулярных» в категорию «гиперваскулярных» метастазов. Поэтому разделение МКРРП и гиповаскулярных метастазов другой морфологической принадлежности на «гиповаскулярные» и «гиперваскулярные» является весьма условным. Кроме того, по мере роста метастазов в пределах одной печени, происходит значительное изменение параметров их внутриопухолевой перфузии в виде увеличения скорости кровотока и объема кровотока. Необходимо также отметить, что «васкуляризация» метастазов, то есть их рентгеновская плотность по отношению к рентгеновской плотности паренхимы печени, зависит не только от числа опухолевых сосудов (то есть истинной васкуляризации), но и от длительности введения контрастного препарата, а также времени начала сканирования печени. В нашем исследовании было показано, что при длительном введении контрастного препарата значительная часть метастазов может переходить из категории «гиперваскулярных» в категорию «гиповаскулярных», проходя при этом «точку изоваскулярности» по отношению к паренхиме печени, что было описано ранее также другими авторами [42]. Таким образом, при проведении МСКТ с внутривенным контрастированием, часть метастазов определенного диаметра в момент сканирования может оказаться изоденсной по отношению к паренхиме печени и практически «невидимой» в отличие от метастазов, имеющих другой диаметр (и, соответственно, другую рентгеновскую плотность). Типичный пример «изоденсности» метастазов по отношению к паренхиме печени в портальную фазу МСКТ приведен на рис. 14.

Одним из существенных ограничений возможностей МСКТ с внутривенным контрастированием для диагностики гиповаскулярных опухолей печени является тот факт, что чем меньшего диаметра метастаз необходимо выявить, тем большую разность контрастирования требуется создать для его визуализации. В исследовании Schindera S.T. et al. было показано, что для метастазов диаметром 6 мм двукратное увеличение разности контрастности опухоль-паренхима (с 20 HU до 50 HU) приводит к 22 кратному увеличению их выявляемости (с 4,1% до 92,4%, соответственно) [5]. Однако, путем изменения параметров внутривенного контрастирования практически невозможно дополнительно повысить разность контрастности опухоль-паренхима в обозримом будущем, что связано все с тем же двойным кровоснабжением печени. Кроме того, в проведенном нами исследовании было установлено, что чем меньшего диаметра метастаз имеется в печени, тем менее он васкуляризирован, и, соответственно, тем с большей вероятностью он в портальную фазу МСКТ будет приближаться к параметрам контрастирования, соответствующим кистам печени.

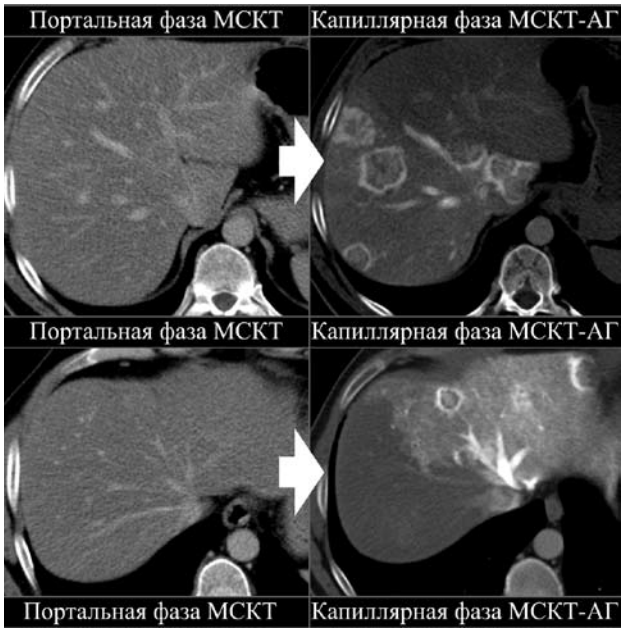


Рис. 14. *Клинический пример отсутствия визуализации МКРРП при внутривенном контрастировании (в портальную фазу МСКТ). 1) На томограммах, представленных на левой половине рисунка (портальная фаза МСКТ), МКРРП в печени не определяются в связи с тем, что они (непосредственно в момент выполненного сканирования) являются изоденсными по отношению к паренхиме печени, то есть рентгеновская плотность метастазов (контрастируются только из артериального русла) равна рентгеновской плотности паренхимы (контрастируется как из артерий печени, так и из системы воротной вены). При этом ПКК метастазов не визуализируется. 2) На томограммах того же пациента, представленных на правой половине рисунка («капиллярная фаза МСКТ-АГ»), выявляются множественные билобарные метастазы. При этом визуализация метастазов обусловлена исключительно контрастированием зоны ПКК, так как сама опухолевая ткань (непосредственно в момент выполнения сканирования) также является изоденсной по отношению к паренхиме печени и практически не может быть визуализирована.*

Поэтому чем меньшего диаметра метастазы необходимо выявить, тем больше возникает сложностей не только с топической, но и, в значительно большей степени, с дифференциальной диагностикой очаговых образований. Это еще раз подтверждает преимущества диагностики мелких метастазов в печени не посредством увеличения разности контрастности опухоль-паренхима, а путем увеличения разности контрастности ПКК-опухоль и ПКК-паренхима. В нашем исследовании было показано, что с помощью внутриартериального контрастирования можно увеличить разность контрастности ПКК-опухоль и ПКК-паренхима у метастазов диаметром менее 5 мм до 100 HU и более. При этом крайне важным является то, что ПКК служит достоверным признаком наличия злокачественной опухоли в печени и его визуализация, в особенности у мелких и очень мелких метастазов, позволяет проводить надежную дифференциальную диагностику между метастазами, кистами, гемангиомами и другими очаговыми образованиями печени.

Заключение

1) ПКК мелких и очень мелких гиповаскулярных метастазов в печени возникает вследствие накопления контрастного препарата в зоне перитуморального венозного застоя, обусловленного нерегулируемым ретроградным сбросом крови, оттекающей от метастазов, в окружающие синусоиды и портальные венулы здоровой паренхимы печени с одной стороны, и компрессией дренирующих печеночных венул опухолью с другой.

2) Васкуляризация метастазов, показатели внутриопухолевой перфузии и, как следствие, выраженность перитуморального венозного застоя находятся в прямой зависимости от диаметра опухоли (значительно увеличиваются по мере ее роста), поэтому ПКК мелких и, в особенности, очень мелких метастазов (как при внутриартериальном, так и при внутривенном контрастировании) «появляется» значительно позже и значительно менее выражено, чем у средних и крупных метастазов.

3) Так как ПКК обусловлено исключительно артериальным притоком, внутриартериальное контрастирование (в виде МСКТ-АГ, ПДКТ-АГ или МРТ-АГ) с целью визуализации ПКК мелких и очень мелких метастазов является наиболее логичным и целесообразным и требует дальнейшего тщательного изучения.

Список литературы

1. *Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsh M.A., Mowat F.S., Alexander D.D., Choti M.A., Poston G.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors // Clin Epidemiol. – 2012. – Vol. 4. – P. 283–301.

2. *Hagness M., Foss A., Egge T.S., Dueland S.* Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer // Ann Surg Oncol. – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 1323–9.

3. *van Erkel A.R., Pijl M.E., van den Berg-Huysmans A.A., Wasser M.N., van de Velde C.J., Bloem J.L.* Hepatic metastases in patients with colorectal cancer: relationship between size of metastases, standard of reference, and detection rates // Radiology. – 2002. – Vol. 224, № 2. – P. 404–9.

4. *Niekel M.C., Bipat S., Stoker J.* Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment // Radiology. – 2010. – Vol. 257, № 3. – P. 674–84.

5. *Schindera S.T., Hareter L.F., Raible S., Torrente J.C., Rusch O., Rosskopf A.B., Marin D., Vock P., Szucs-Farkas Z.* Effect of tumor size and tumor-to-liver contrast of hypovascular liver tumors on the diagnostic performance of hepatic CT imaging // Invest Radiol. – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 197–201.

6. *Breedis C., Young G.* The blood supply of neoplasms in the liver // Am J Pathol. – 1954. – Vol. 30, № 5. – P. 969–77.

7. *Itai Y., Matsui O.* Blood flow and liver imaging // Radiology. – 1997. – Vol. 202, № 2. – P. 306–14.

8. *Nomura K., Kadoya M., Ueda K., Fujinaga Y., Miwa S., Miyagawa S.* Detection of hepatic metastases from colorectal carcinoma: comparison of histopathologic features of anatomically resected liver with results of preoperative imaging // J Clin Gastroenterol. – 2007. – Vol. 41, № 8. – P. 789–95.

9. *Schwartz L., Brody L., Brown K., Covey A., Tuorto S., Mazumdar M., Riedel E., Jarnagin W., Getrajdman G., Fong Y.* Prospective, blinded comparison of helical CT and CT arterial portography in the assessment of hepatic metastasis from colorectal carcinoma // World J Surg. – 2006. – Vol. 30, № 10. – P. 1892–9.

10. *Ikuta Y., Takamori H., Ikeda O., Tanaka H., Sakamoto Y., Hashimoto D., Ozaki N., Nakahara O., Furuhashi S., Abe S., Beppu T., Shimada S., Yamashita Y., Baba H.* Detection of liver metastases secondary to pancreatic cancer: utility of combined helical computed tomography during arterial portography with biphasic computed tomography-assisted hepatic arteriography // J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, № 12. – P. 1241–6.

11. *Irie T., Takeshita K., Wada Y., Kusano S., Terahata S., Tamai S., Hatsuse K., Aoki H., Sugiura Y.* CT evaluation of hepatic tumors: comparison of CT with arterial portography, CT with infusion hepatic arteriography, and simultaneous use of both techniques // AJR Am J Roentgenol. – 1995. – Vol. 164, № 6. – P. 1407–12.

12. *Балахнин П.В., Манихас Г.М., Ханевич М.Д., Аносов Н.А., Фридман М.Х., Антимоник Н.Ю., Зорина Е.Ю., Фадеев Р.В., Юсифов С.А.* Предварительные результаты применения плоскодетекторной компьютерной томографии на С-дуге на фоне капиллярной фазы артериогепатикографии (ПДКТ-АГ) для диагностики метастазов колоректального рака в печень // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2010. – Т. 4, № 4. – С. 19–29.

13. *Balakhnin P.V., Khanevich M.D., Manikhas G.M., Anosov N.A., Zorina E.J.* Chemoembolization of colorectal liver metastases: Detection and response evaluation with C-arm computed tomography. GEST 2012 U.S. (Selected Abstracts from the Global Embolization Symposium and Technologies) // J Vasc Interv Radiol. – 2012. – Vol. 23, №4. – P. 577.e3.

14. *Balakhnin P., Pozdnyakov A., Ryllo A., Chernyakovsky I., Kozyreva K., Moiseenko V.* Optimal contrasting technique for hypovascular liver metastases detection with multidetector computed tomography during hepatic arteriography. Selected abstracts from the Global Embolization Symposium and Technologies (GEST) U.S. // J Vasc Interv Radiol. – 2014. – Vol. 25, №5. – P. 811.e8.

15. *Балахнин П.В., Поздняков А.В., Рылло А.Г., Шмелев А.С., Козырева К.С.* Оптимальный метод контрастирования для диагностики мелких гиповаскулярных метастазов в печени во время МСКТ-артериогепатикографии // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т. 19, №4. – С. 18.

16. *Irie T., Tsushima Y., Terahata S., Hatsuse K., Kusano S.* Rim enhancement in colorectal metastases at CT during infusion hepatic arteriography. Does it represent liver parenchyma or live tumor cell zone? // Acta Radiol. – 1997. – Vol. 38, № 3. – P. 416–21.

17. *Semelka R.C., Hussain S.M., Marcos H.B., Woosley J.T.* Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations // Radiology. – 2000. – Vol. 215, № 1. – P. 89–94.

18. *Danet I.M., Semelka R.C., Leonardou P., Braga L., Vaidean G., Woosley J.T., Kanematsu M.* Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver // AJR Am J Roentgenol. – 2003. – Vol. 181, № 3. – P. 809–17.

19. *Kanematsu M., Matsuo M., Yamada Y., Semelka R.C., Kondo H., Goshima S., Hoshi H., Moriyama N.* Perilesional hyperintense rim of malignant hepatic tumors on ferumoxide-enhanced T1-weighted gradient-echo MR images: correlation between MR imaging and histopathologic findings // J Magn Reson Imaging. – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 40–48.

20. *Yu J.S., Rofsky N.M.* Hepatic metastases: perilesional enhancement on dynamic MRI // AJR Am J Roentgenol. – 2006. – Vol. 186, № 4. – P. 1051–8.

21. *Terayama N., Matsui O., Ueda K., Kobayashi S., Sanada J., Gabata T., Kawamori Y., Kadoya M.* Peritumoral rim enhancement of liver metastasis: hemodynamics observed on single-level dynamic CT during hepatic arteriography and histopathologic correlation // J Comput Assist Tomogr. – 2002. – Vol. 26, № 6. – P. 975–80.

22. *Ueda K., Matsui O., Kawamori Y., Kadoya M., Yoshikawa J., Gabata T., Nonomura A., Takashima T.* Differentiation of hypervascular hepatic pseudolesions from hepatocellular carcinoma: value of single-level dynamic CT during hepatic arteriography // J Comput Assist Tomogr. – 1998. – Vol. 22, № 5. – P. 703–8.

23. *Ueda K., Matsui O., Kawamori Y., Nakanuma Y., Kadoya M., Yoshikawa J., Gabata T., Nonomura A., Takashima T.* Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography // Radiology. – 1998. – Vol. 206, № 1. – P. 161–6.

24. *Terayama N., Matsui O., Gabata T., Kobayashi S., Sanada J., Ueda K., Kadoya M., Kawamori Y.* Accumulation of iodized oil within the nonneoplastic liver adjacent to hepatocellular carcinoma via the drainage routes of the tumor after transcatheter arterial embolization // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 383–7.

25. *Matsui O., Ueda K., Kobayashi S., Sanada J., Terayama N., Gabata T., Minami M., Kawamori Y., Nakanuma Y.* Intra- and perinodular hemodynamics of hepatocellular carcinoma: CT observation during intra-arterial contrast injection // Abdom Imaging. – 2002. – Vol. 27, № 2. – P. 147–56.

26. *Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Nakanuma Y.* Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography – radiologic-pathologic correlation // Radiology. – 2009. – Vol. 252, № 2. – P. 605–14.

27. *Inoue E., Fujita M., Hosomi N., Sawai Y., Hashimoto T., Kuroda C., Nakano H., Sasaki Y., Ishiguro S.* Double phase CT arteriography of the whole liver in the evaluation of hepatic tumors // J Comput Assist Tomogr. – 1998. – Vol. 22, № 1. – P. 64–8.

28. *Matsuo M., Kanematsu M., Inaba Y., Matsueda K., Yamagami T., Kondo H., Arai Y., Hoshi H.* Pre-operative detection of malignant hepatic tumours: value of combined helical CT during arterial portography and biphasic CT during hepatic arteriography // Clin Radiol. – 2001. – Vol. 56, № 2. – P. 138–45.

29. *Murakami T., Takamura M., Kim T., Hori M., Federle M.P., Onishi H., Tomoda K., Nakamura H.* Double phase CT during hepatic arteriography for diagnosis of hepatocellular carcinoma // Eur J Radiol. – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 246–52.

30. *Miyayama S., Yamashiro M., Okuda M., Yoshie Y., Nakashima Y., Ikeno H., Orito N., Matsui O.* Detection of corona enhancement of hypervascular hepatocellular carcinoma by C-arm dual-phase cone-beam CT during hepatic arteriography // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 81–6.

31. *Kruskal J.B., Thomas P., Nasser I., Cay O., Kane R.A.* Hepatic colon cancer metastases in mice: dynamic in vivo correlation with hypoechoic rims visible at US // Radiology. – 2000. – Vol. 215, № 3. – P. 852–7.

32. *Coenegrachts K., van Werven J., ter Beek L., Mzallassi Z., Bögels M., van Gulik T., Van Den Berghe I., Nederveen A., Stoker J., Rigauts H., Soenen S., De Cuyper M.* Evaluation of peri-tumoral vessels surrounding colorectal liver metastases after intravenous injection of extruded magnetoliposomes in rats: correlation with 3T MRI and histopathology // JBR-BTR. – 2010. – Vol. 93, № 2. – P. 87–91.

33. *Liu Y., Matsui O.* Changes of intratumoral microvessels and blood perfusion during establishment of hepatic metastases in mice // Radiology. – 2007. – Vol. 243, № 2. – P. 386–95.

34. *Dezso K., Bugyik E., Papp V., László V., Döme B., Tóvári J., Tímár J., Nagy P., Paku S.* Development of arterial blood supply in experimental liver metastases // Am J Pathol. – 2009. – Vol. 175, № 2. – P. 835–43.

35. *Vermeulen P.B., Colpaert C., Salgado R., Royers R., Hellemans H., Van Den Heuvel E., Goovaerts G., Dirix L.Y., Van Marck E.* Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia // J Pathol. – 2001. – Vol. 195, № 3. – P. 336–42.

36. *Paku S., Kopper L., Nagy P.* Development of the vasculature in «pushing-type» liver metastases of an experimental colorectal cancer // Int J Cancer. – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 893–902.

37. *Van den Eynden G.G., Majeed A.W., Illemann M., Vermeulen P.B., Bird N.C., Høyer-Hansen G., Eefsen R.L., Reynolds A.R., Brodt P.* The multifaceted role of the microenvironment in liver metastasis: biology and clinical implications // Cancer Res. – 2013. – Vol. 73, № 7. – P. 2031–43.

38. *Terayama N., Terada T., Nakanuma Y.* A morphometric and immunohistochemical study on angiogenesis of human metastatic carcinomas of the liver // Hepatology. – 1996. – Vol. 24, № 4. – P. 816–9.

39. *Fukumura D., Yuan F., Monsky W.L., Chen Y., Jain R.K.* Effect of host microenvironment on the microcirculation of human colon adenocarcinoma // Am J Pathol. – 1997. – Vol. 151, № 3. – P. 679–88.

40. *Miles K.A.* Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review // Eur J Radiol. – 1999. – Vol. 30, № 3. – P. 198–205.

41. *McCuskey R.S.* Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids // Liver. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 3–7.

42. *Murphy-Lavallee J., Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Wilson S.R.* Are metastases really hypovascular in the arterial phase? The perspective based on contrast-enhanced ultrasonography // J Ultrasound Med. – 2007. – Vol. 26, № 11. – P. 1545–56.

References

1. *Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsh M.A., Mowat F.S., Alexander D.D., Choti M.A., Poston G.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol. 2012; 4: 283-301. doi: 10.2147/CLEP.S34285. PMID: 23152705.

2. *Hagness M., Foss A., Egge T.S., Dueland S.* Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2014 Apr; 21(4): 1323-9. doi: 10.1245/s10434-013-3449-9. PMID: 24370906.

3. *van Erkel A.R., Pijl M.E., van den Berg-Huysmans A.A., Wasser M.N., van de Velde C.J., Bloem J.L.* Hepatic metastases in patients with colorectal cancer: relationship between size of metastases, standard of reference, and detection rates. Radiology. 2002 Aug; 224(2): 404-9. doi: 10.1148/radiol.2242011322. PMID: 12147835.

4. *Niekel M.C., Bipat S., Stoker J.* Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. 2010 Dec; 257(3): 674-84. doi: 10.1148/radiol.10100729.

5. *Schindera S.T., Hareter L.F., Raible S., Torrente J.C., Rusch O., Rosskopf A.B., Marin D., Vock P., Szucs-Farkas Z.* Effect of tumor size and tumor-to-liver contrast of hypovascular liver tumors on the diagnostic performance of hepatic CT imaging. Invest Radiol. 2012 Mar; 47(3): 197-201. doi: 10.1097/RLI.0b013e3182361dbe. PMID: 22233758.

6. *Breedis C., Young G.* The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol. 1954 Sep-Oct; 30(5): 969-77. PMID: 13197542.

7. *Itai Y., Matsui O.* Blood flow and liver imaging. Radiology. 1997 Feb; 202(2): 306-14. doi: 10.1148/radiology.202.2.9015047. PMID: 9015047.

8. *Nomura K., Kadoya M., Ueda K., Fujinaga Y., Miwa S., Miyagawa S.* Detection of hepatic metastases from colorectal carcinoma: comparison of histopathologic features of anatomically resected liver with results of preoperative imaging. J Clin Gastroenterol. 2007 Sep; 41(8): 789-95. doi: 10.1097/01.mcg.0000225676.22218.08. PMID: 17700429.

9. *Schwartz L., Brody L., Brown K., Covey A., Tuorto S., Mazumdar M., Riedel E., Jarnagin W., Getrajdman G., Fong Y.* Prospective, blinded comparison of helical CT and CT arterial portography in the assessment of hepatic metastasis from colorectal carcinoma. World J Surg. 2006 Oct; 30(10): 1892-9; discussion 1900-1. doi: 10.1007/s00268-005-0483-1. PMID: 16855806.

10. *Ikuta Y., Takamori H., Ikeda O., Tanaka H., Sakamoto Y., Hashimoto D., Ozaki N., Nakahara O., Furuhashi S., Abe S., Beppu T., Shimada S., Yamashita Y., Baba H.* Detection of liver metastases secondary to pancreatic cancer: utility of combined helical computed tomography during arterial portography with biphasic computed tomography-assisted hepatic arteriography. J Gastroenterol. 2010 Dec; 45(12): 1241-6. doi: 10.1007/s00535-010-0285-6. PMID: 20635101.

11. *Irie T., Takeshita K., Wada Y., Kusano S., Terahata S., Tamai S., Hatsuse K., Aoki H., Sugiura Y.* CT evaluation of hepatic tumors: comparison of CT with arterial portography, CT with infusion hepatic arteriography, and simultaneous use of both techniques. AJR Am J Roentgenol. 1995 Jun; 164(6): 1407-12. doi: 10.2214/ajr.164.6.7754883. PMID: 7754883.

12. [*Balakhnin P.V., Manikhas G.M., Khanevich M.D., Anosov N.A., Fridman M.H., Antimonik N. Ju., Zorina E.Ju., Fadeev R.V., Jusifiv S.A.* Preliminary results of flat-detector computed tomography using C-arm systems during capillary phase of infusion hepatic arteriography (FD-CT-A) in the detection and assessment of colorectal liver metastases. Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija. 2010; 4(4): 19-29 (In Russ)].

13. *Balakhnin P.V., Khanevich M.D., Manikhas G.M., Anosov N.A., Zorina E.J.* Chemoembolization of colorectal liver metastases: Detection and response evaluation with C-arm computed tomography. GEST 2012 U.S. (Selected Abstracts from the Global Embolization Symposium and Technologies). J Vasc Interv Radiol. 2012 Apr; 23(4): 577. e3. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2012.02.001. (AS03d – Abstract Session III: http://www.prolibraries.com/gest/?select=session&sessionID=281#).

14. *Balakhnin P., Pozdnyakov A., Ryllo A., Chernyakovsky I., Kozyreva K., Moiseenko V.* Optimal contrasting technique for hypovascular liver metastases detection with multidetector computed tomography during hepatic arteriography. Selected abstracts from the Global Embolization Symposium and Technologies (GEST) U.S. J Vasc Interv Radiol. 2014 May; 25(5): 811.e8. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2014.03.001.

15. [*Balakhnin P.V., Pozdnyakov A.V., Ryllo A.G., Shmelev A.S., Kozyreva K.S.* Optimal contrast study method for diagnoses of small hypovascular liver metastases during MSCT arterio-hepatography. Russian Journal of Oncology. 2014; 19(4): 18 (In Russ)].

16. *Irie T., Tsushima Y., Terahata S., Hatsuse K., Kusano S.* Rim enhancement in colorectal metastases at CT during infusion hepatic arteriography. Does it represent liver parenchyma or live tumor cell zone? Acta Radiol. 1997 May; 38(3): 416-21.

17. *Semelka R.C., Hussain S.M., Marcos H.B., Woosley J.T.* Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. Radiology. 2000 Apr; 215(1): 89-94. doi: 10.1148/radiology.215.1.r00mr2989. PMID: 10751472.

18. *Danet I.M., Semelka R.C., Leonardou P., Braga L., Vaidean G., Woosley J.T., Kanematsu M.* Spectrum of MRI appearances of untreated metastases of the liver. AJR Am J Roentgenol. 2003 Sep; 181(3): 809-17. doi: 10.2214/ajr.181.3.1810809. PMID: 12933487.

19. *Kanematsu M., Matsuo M., Yamada Y., Semelka R.C., Kondo H., Goshima S., Hoshi H., Moriyama N.* Perilesional hyperintense rim of malignant hepatic tumors on ferumoxide-enhanced T1-weighted gradient-echo MR images: correlation between MR imaging and histopathologic findings. J Magn Reson Imaging. 2003 Jul; 18(1): 40-8. doi: 10.1002/jmri.10328. PMID: 12815638.

20. *Yu J.S., Rofsky N.M.* Hepatic metastases: perilesional enhancement on dynamic MRI. AJR Am J Roentgenol. 2006 Apr; 186(4): 1051-8. doi: 10.2214/AJR.04.1698. PMID: 16554578.

21. *Terayama N., Matsui O., Ueda K., Kobayashi S., Sanada J., Gabata T., Kawamori Y., Kadoya M.* Peritumoral rim enhancement of liver metastasis: hemodynamics observed on single-level dynamic CT during hepatic arteriography and histopathologic correlation. J Comput Assist Tomogr. 2002 Nov-Dec; 26(6): 975-80. PMID: 12488746.

22. *Ueda K., Matsui O., Kawamori Y., Kadoya M., Yoshikawa J., Gabata T., Nonomura A., Takashima T.* Differentiation of hypervascular hepatic pseudolesions from hepatocellular carcinoma: value of single-level dynamic CT during hepatic arteriography. J Comput Assist Tomogr. 1998 Sep-Oct; 22(5): 703-8. PMID: 9754101.

23. *Ueda K., Matsui O., Kawamori Y., Nakanuma Y., Kadoya M., Yoshikawa J., Gabata T., Nonomura A., Takashima T.* Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. Radiology. 1998 Jan; 206(1): 161-6. doi: 10.1148/radiology.206.1.9423667. PMID: 9423667.

24. *Terayama N., Matsui O., Gabata T., Kobayashi S., Sanada J., Ueda K., Kadoya M., Kawamori Y.* Accumulation of iodized oil within the nonneoplastic liver adjacent to hepatocellular carcinoma via the drainage routes of the tumor

after transcatheter arterial embolization. Cardiovasc Intervent Radiol. 2001 Nov-Dec; 24(6): 383-7. doi: 10.1007/s00270-001-0070-2. PMID: 11907744.

25. *Matsui O., Ueda K., Kobayashi S., Sanada J., Terayama N., Gabata T., Minami M., Kawamori Y., Nakanuma Y.* Intra- and perinodular hemodynamics of hepatocellular carcinoma: CT observation during intra-arterial contrast injection. Abdom Imaging. 2002 Mar-Apr; 27(2): 147-56. PMID: 11847574.

26. *Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Nakanuma Y.* Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography – radiologic-pathologic correlation. Radiology. 2009 Aug; 252(2): 605-14. doi: 10.1148/radiol.2522081414. PMID: 19703890.

27. *Inoue E., Fujita M., Hosomi N., Sawai Y., Hashimoto T., Kuroda C., Nakano H., Sasaki Y., Ishiguro S.* Double phase CT arteriography of the whole liver in the evaluation of hepatic tumors. J Comput Assist Tomogr. 1998 Jan-Feb; 22(1): 64-8. PMID: 9448763.

28. *Matsuo M., Kanematsu M., Inaba Y., Matsueda K., Yamagami T., Kondo H., Arai Y., Hoshi H.* Pre-operative detection of malignant hepatic tumours: value of combined helical CT during arterial portography and biphasic CT during hepatic arteriography. Clin Radiol. 2001 Feb; 56(2): 138-45. doi: 10.1053/crad.2000.0593. PMID: 11222073.

29. *Murakami T., Takamura M., Kim T., Hori M., Federle M.P., Onishi H., Tomoda K., Nakamura H.* Double phase CT during hepatic arteriography for diagnosis of hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol. 2005 May; 54(2): 246-52. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.05.013. PMID: 15837405.

30. *Miyayama S., Yamashiro M., Okuda M., Yoshie Y., Nakashima Y., Ikeno H., Orito N., Matsui O.* Detection of corona enhancement of hypervascular hepatocellular carcinoma by C-arm dual-phase cone-beam CT during hepatic arteriography. Cardiovasc Intervent Radiol. 2011 Feb; 34(1): 81-6. doi: 10.1007/s00270-010-9835-9. PMID: 20333382.

31. *Kruskal J.B., Thomas P., Nasser I., Cay O., Kane R.A.* Hepatic colon cancer metastases in mice: dynamic in vivo correlation with hypoechoic rims visible at US. Radiology. 2000 Jun; 215(3): 852-7. doi: 10.1148/radiology.215.3.r00jn16852. PMID: 10831710.

32. *Coenegrachts K., van Werven J., ter Beek L., Mzallassi Z., Bögels M., van Gulik T., Van Den Berghe I., Nederveen A., Stoker J., Rigauts H., Soenen S., De Cuyper M.* Evaluation of peri-tumoral vessels surrounding colorectal liver metastases after intravenous injection of extruded magnetoliposomes in rats: correlation with 3T MRI and histopathology. JBR-BTR. 2010 Mar-Apr; 93(2): 87-91. PMID: 20524517.

33. *Liu Y., Matsui O.* Changes of intratumoral microvessels and blood perfusion during establishment of hepatic metastases in mice. Radiology. 2007 May; 243(2): 386-95. doi: 10.1148/radiol.2432060341. PMID: 17356176.

34. *Dezso K., Bugyik E., Papp V., László V., Döme B., Tóvári J., Tímár J., Nagy P., Paku S.* Development of arterial blood supply in experimental liver metastases. Am J Pathol. 2009 Aug; 175(2): 835-43. doi: 10.2353/ajpath.2009.090095. PMID: 19574433.

35. *Vermeulen P.B., Colpaert C., Salgado R., Royers R., Hellemans H., Van Den Heuvel E., Goovaerts G., Dirix L.Y., Van Marck E.* Liver metastases from colorectal adenocarcinomas grow in three patterns with different angiogenesis and desmoplasia. J Pathol. 2001 Oct; 195(3): 336-42. doi: 10.1002/path.966. PMID: 11673831.

36. *Paku S., Kopper L., Nagy P.* Development of the vasculature in «pushing-type» liver metastases of an experimental colorectal cancer. Int J Cancer. 2005 Jul 20; 115(6): 893-902. doi: 10.1002/ijc.20886. PMID: 15729725.

37. *Van den Eynden G.G., Majeed A.W., Illemann M., Vermeulen P.B., Bird N.C., Høyer-Hansen G., Eefsen R.L., Reynolds A.R., Brodt P.* The multifaceted role of the microenvironment in liver metastasis: biology and clinical implications. Cancer Res. 2013 Apr 1; 73(7): 2031-43. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3931. PMID: 23536564.

38. *Terayama N., Terada T., Nakanuma Y.* A morphometric and immunohistochemical study on angiogenesis of human metastatic carcinomas of the liver. Hepatology. 1996 Oct; 24(4): 816-9. doi: 10.1053/jhep.1996.v24.pm0008855182. PMID: 8855182.

39. *Fukumura D., Yuan F., Monsky W.L., Chen Y., Jain R.K.* Effect of host microenvironment on the microcirculation of human colon adenocarcinoma. Am J Pathol. 1997 Sep; 151(3): 679-88. PMID: 9284816.

40. *Miles K.A.* Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. Eur J Radiol. 1999 Jun; 30(3): 198-205. PMID: 10452718.

41. *McCuskey R.S.* Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. Liver. 2000 Feb; 20(1): 3-7. PMID: 10726955.

42. *Murphy-Lavallee J., Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Wilson S.R.* Are metastases really hypovascular in the arterial phase? The perspective based on contrast-enhanced ultrasonography. J Ultrasound Med. 2007 Nov; 26(11): 1545-56. PMID: 17957049.